

(11) N° REGISTRO

(12) TIPO DE SOLICITUD:



INVENCIÓN



MODELO DE UTILIDAD



PRECAUCIONAL



MEJORA



REVALIDA

(43) Fecha de Publicación: 01.08.1997

(51) Int. Cl. °:

(21) Número de Solicitud: 2087-96

(22) Fecha de Solicitud: 27.11.1996

(30) Número de Prioridad: (país, n° y fecha)

IT MI94A001099 27.05.1994

IT MI95A000494 14.03.1995

(71) Nombre Solicitante: (Incluir dirección y tel.)

SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.

VIA ZAMBELETTI 20021 BARANZATE DI
BOLLATE, MILAN
ITALIA.

(72) Nombre Inventor(es): (Incluir dirección)

FARINA, Carlo;
GIARDINA, Giuseppe Arnaldo Maria;
GRUGNI, Mario y RAVEGLIA, Luca F.

(74) Representante: (Incluir dirección y teléfono)

SARGENT & KRAHN
Av. Andrés Bello 2711, Piso 19
Las Condes, Santiago 368-3500

(54) Título de la invención: (máximo 330 caracteres)

"Compuesto N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolina-4-carboxamida ó una sal o solvato del mismo, su composición farmacéutica, útil en el tratamiento de trastornos pulmonares, trastornos de la piel y sarpullido, inflamación neurogénica y trastornos del sistema nervioso central"

(57) Resumen: (máximo 1600 caracteres)

Antagonista del receptor NK3 de la fórmula N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolina-4-carboxamida o una sal o solvato del mismo, composición farmacéutica que lo comprende, útil en el tratamiento, entre otros, de trastornos pulmonares, trastornos del SNC y trastornos neurodegenerativos.



procedimientos para su preparación y a su uso en medicina.

El péptido Neuroquinina B (NKB) de mamíferos pertenece a la familia peptídica de la Taquinina (TK) que también incluye la Sustancia S(SP) y la Neuroquinina A (NKA). La evidencia farmacológica y de biología molecular ha demostrado la existencia de tres subtipos de receptores de TK (NK₁, NK₂ y NK₃) y la NKB se une preferencialmente al receptor NK₃ aunque también reconoce los otros dos tipos de receptores con afinidad menor (Maggi y cols., 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93).

Se conocen antagonistas peptídicos y selectivos del receptor NK₃ (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125-135) y descubrimientos con agonistas peptídicos del receptor NK₃ sugieren que la NKB, por la activación del receptor NK₃, tiene una papel clave en la modulación de la potencia neural en vías respiratorias, piel, médula espinal y vías nigro-estriales (Myers y Undem, 1993, J. Physiol., 470, 665-679; Counture y cols., 1993, Regul. Peptides, 46, 426-429; Mccarson y Krause, 1994, J.Neurosci., 14(2), 712-720; Arenas y cols. 1991, J.Neurosci., 11, 2323-8).

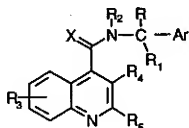
Sin embargo, la naturaleza similar a los péptidos de los antagonistas hace que estos sean probablemente demasiado lábiles desde un punto de vista metabólico para servir como agentes terapéuticos prácticos.

Actualmente, hemos descubierto una clase nueva de antagonistas no peptídicos del receptor NK₃ que son mucho más estables desde el punto de vista metabólico que los antagonistas peptídicos del receptor NK₃ y son de utilidad terapéutica potencial en el tratamiento de trastornos pulmonares (asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, del inglés "chronic obstructive pulmonary diseases"), hiperactividad de las vías respiratorias, tos), trastornos de la piel y sarpullido (por ejemplo, dermatitis atópica y ronchas y ardor cutáneos), inflamación neurogénica y trastornos de SNC (mal de Parkinson, trastornos del movimiento, ansiedad y sicosis). Estos trastornos se denominan a continuación aquí como los Trastornos Primarios.



(por ejemplo, epilepsia), trastornos renales, incontinencia urinaria, inflamación ocular, dolor inflamatorio, trastornos de la alimentación (inhibición de la ingesta de alimentos), rinitis alérgica, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo mal de Alzheimer), psoriasis, mal de Huntington y depresión (denominados a continuación aquí como Trastornos Secundarios).

De acuerdo a la presente invención, se proporciona un compuesto o uno de sus solvatos o sales, de la fórmula (I):



(I)

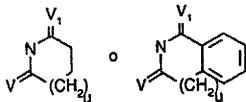
donde:

Ar es un grupo fenilo, naftilo o cicloalcadienilo C₃₋₇ optativamente sustituido o un grupo heterocíclico de anillo único o fusionado optativamente sustituido, que tiene un carácter aromático, que contiene entre 5 y 12 átomos en el anillo y comprende hasta cuatro heteroátomos en el anillo o en cada anillo seleccionados entre S, O, N;

R es alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₄₋₇, fenilo optativamente sustituido o fenil alquilo C₁₋₆, un anillo heteroaromático de cinco miembros optativamente sustituido que comprende hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre O y N, hidroxil alquilo C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆, alquil amino alquilo C₁₋₆, dialquil amino alquilo C₁₋₆, acil amino alquilo C₁₋₆, alcoxi alquilo C₁₋₆, alquil carbonilo C₁₋₆, carboxi, alcoxi carbonilo C₁₋₆, alcoxi carbonil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquil aminocarbonilo C₁₋₆ dialquil C₁₋₆ aminocarbonilo

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, independientemente son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ramificado o lineal, o juntos forman un grupo $-(CH_2)_n-$ donde n representa 3, 4 ó 5; o R_1 junto con R forma un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es 2, 3, 4 ó 5.

R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, independientemente son hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alquenoilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, carboxamido, sulfonamido, alcoxi carbonilo C_{1-6} , trifluorometilo, aciloxi, ftalimido, amino, mono- y di-alquil C_{1-6} amino, $-O(CH_2)_r-NT_2$, donde r es 2, 3 ó 4 y T es hidrógeno o alquilo C_{1-6} o con el nitrógeno adyacente forma un grupo



donde V y V_1 son independientemente hidrógeno u oxígeno y u es 0, 1 ó 2; $-O(CH_2)_s-OW_2$ donde s es 2, 3 ó 4 y W es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo, aminoalquilo, mono o dialquilaminoalquilo, acilamino, alquilsulfonilamino, aminoacilamino, mono o dialquilaminoacilamino; estando presentes en el núcleo de quinolina hasta cuatro sustituyentes R_3 ; o R_4 es un grupo $-(CH_2)_t-$ cuando está ciclado en R_5 como arilo, donde t es 1, 2 ó 3;

R_5 es alquilo C_{1-6} ramificado o lineal, cicloalquilo C_3-7 , ciclalquil alquilo C_4-7 , arilo optativamente sustituido o un grupo heterocíclico único o fusionado en el anillo, con carácter aromático, que contiene entre 5 y 12 átomos en el anillo y que comprende hasta cuatro heteroátomos en el anillo o en cada anillo seleccionados entre S, O, N;

X es O, S, o $N-C\equiv N$.



un ejemplo de alcoxi C_{1-6} es metoxi y un ejemplo de alquilo C_{1-6} es metilo.

Ejemplos de Ar como grupo heterocíclico son tienilo y piridilo.

Ejemplos de Ar como un grupo cicloalquildienilo C_{5-7} es ciclohexadienilo.

Ejemplos de R son los siguientes:

alquilo C_{1-8} : metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, heptilo;

fenil-alquilo C_{1-6} : bencilo;

hidroxi-alquilo C_{1-6} : $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $CH(Me)OH$;

amino-alquilo C_{1-6} : $-CH_2NH_2$;

dialquil C_{1-6} aminoalquilo: $-CH_2NMe_2$;

alcoxi C_{1-6} alquilo: CH_2OMe ;

alquilcarbonilo C_{1-6} : $COMe$;

alcoxycarbonilo C_{1-6} : $COOMe$;

alcoxycarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} : CH_2COOMe ;

alquil C_{1-6} aminocarbonilo: $CONMe_2$, $CO(1\text{-pirrolidinilo})$;

halógeno-alquilo C_{1-6} : trifluorometilo;

$-(CH_2)_p-$ cuando está ciclado en Ar:



Ejemplo de R_1 y R_2 como alquilo C_{1-6} es metilo; ejemplo de R_1 junto con R formando un grupo $-(CH_2)_q-$ es un espirociclopentano.

Ejemplos de R_3 y R_4 son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, metoxi, hidroxi, amino, cloro, flúor, bromo, acetiloxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(1-ftaloil)etoxi, aminoetoxi, 2-(1-pirrolidinil)etoxi, ftaloilo, dimetilaminopropoxi, dimetilaminoacetilamino, acetilamino, dimetilaminometilo y fenilo.

Ejemplos de R_5 son ciclohexilo, fenilo optativamente sustituido como se definió para Ar anteriormente; ejemplos de R_5 como un grupo heterocíclico son furilo, tienilo, pirroilo, tiazolilo, benzofurilo y piridilo.



Ar es fenilo, alquilo C_{1-6} optativamente sustituido o halógeno, tienilo o un grupo cicloalquildienilo C_3-7 ;

R es alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ;

R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_3 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} ;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino, halógeno, aminoalcoxi, mono- o di-alquilaminoalcoxi, mono- o di-alquilaminoalquilo, ftaloilalcoxi, mono- o di-alquilaminoacilamino y acilamino;

R_5 es fenilo, tienilo, furilo, pirroilo y tiazolilo.

Un grupo preferido adicional de compuestos de la fórmula (I) son aquellos donde:

Ar es fenilo, 2-clorofenilo, 2-tienilo o ciclohexadienilo;

R es metilo, etilo, n-propilo, -COOMe, -COMe;

R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno o metilo;

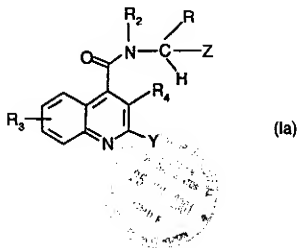
R_3 es hidrógeno, metoxi, o hidroxilo;

R_4 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, hidroxilo, amino, cloro, bromo, dimetilaminoetoxi, 2-(1-ftaloil)etoxi, aminoetoxi, 2-(1-pirrolidinil)etoxi, dimetilaminopropoxi, dimetilaminoacetilamino, acetilamino y dimetilaminometilo.

R_5 es fenilo, 2-tienilo, 2-furilo, 2-pirroilo, 2-tiazolilo y 3-tienilo;

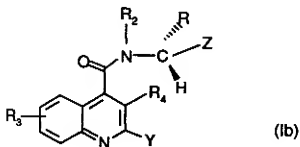
y X es oxígeno.

Un subgrupo preferido de compuestos dentro del ámbito de la fórmula (I) anterior es de la fórmula (Ia):



ser iguales o diferentes, son cada uno Ar según se definió en la fórmula (I).

Un grupo particularmente preferido de compuestos de la fórmula (Ia) es el de los de la fórmula (Ib) donde el grupo R está orientado hacia abajo y H hacia arriba.



Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos preferentemente están en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se pretende significar, entre otros, de un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos habituales tales como diluyentes y vehículos, y que no incluye ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales.

Una forma sustancialmente pura generalmente contendrá por lo menos 50% (excluyendo aditivos farmacéuticos normales), preferentemente 75%, más preferentemente 90% y más preferentemente aún 95% del compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato. Una forma farmacéuticamente aceptable es la forma cristalina, incluyendo dicha forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, las partes de solvente y iónicas adicionales también deben ser no tóxicas.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con los ácidos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, succínico, benzoico, ascórbico y metanosulfónico.

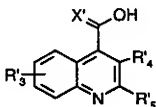
Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener por lo menos un centro asimétrico y, por ende, pueden existir en más de una forma estereoisomérica. La invención se extiende a la totalidad de tales formas y a sus mezclas, incluyendo racematos.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (III)



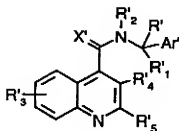
(III)

donde R' , R'_1 , R'_2 y Ar' son R , R_1 , R_2 y Ar como se definieron para la fórmula (I) o un grupo o átomo convertible en R , R_1 , R_2 y Ar , con un compuesto de la fórmula (II)



(II)

o uno de sus derivados activos, donde R'_3 , R'_4 , R'_5 y X' son R_3 , R_4 , R_5 y X como se definieron para la fórmula (I) o un grupo convertible en R_3 , R_4 , R_5 y X , para formar un compuesto de la fórmula (Ic)



(Ic)

y realizando luego, optativamente, una o más de las etapas siguientes:

obtener un compuesto de la fórmula (I),

(b) donde R', R'₁ a R'₅, Ar' y X' son R, R₁ a R₅, Ar y X, convertir cualquiera de R, R₁ a R₅, Ar y X en otro R, R₁ a R₅, Ar y X, para obtener un compuesto de la fórmula (I),

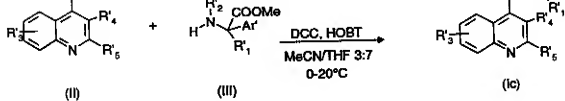
(c) formar una sal y/o solvato del compuesto obtenido de la fórmula (Ic).

Derivados activos apropiados de los compuestos de la fórmula (II) son haluros ácidos (preferentemente cloruros), azidas de ácidos o anhídridos de ácidos. Otro derivado apropiado es un anhídrido mixto formado entre el ácido y un cloroformiato de alquilo; otro derivado apropiado es un éster activado tal como un cianometil éster, tiofenil éster, p-nitrofenil éster, p-nitrotiofenil éster, 2,4,6-triclorofenil éster, pentaclorofenil éster, pentafluorofenil éster, N-hidroxi-ftalimido éster, N-hidroxi piperidín éster, N-hidroxisuccinimida éster, N-hidroxi benzotriazol éster; o el grupo carboxi se puede activar usando una carbodiimida o N,N'-carbonildiimidazol.

Por ejemplo, en métodos convencionales bien conocidos por los expertos en el arte, los compuestos de la fórmula (III) se pueden acoplar:

(a) con un cloruro de ácido en la presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente aprótico apropiado tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura entre -70 y 50°C (preferentemente entre -10 y 20°C),

(b) con el ácido en la presencia de un agente de condensación apropiado, tal como, por ejemplo, N,N'-carbonil diimidazol (CDI) o una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y N-hidroxibenzotriazol (HOBT) para aumentar rendimientos y para evitar los procedimientos de racemización (Synthesis, 453, 1972) en un solvente aprótico tal como una mezcla de acetonitrilo (MeCN) y tetrahidrofurano (THF) en una razón entre 1:9 y 7:3, respectivamente, a una temperatura entre -70 y 50°C (preferentemente entre -10 y 25°C) (ver Esquema 1),



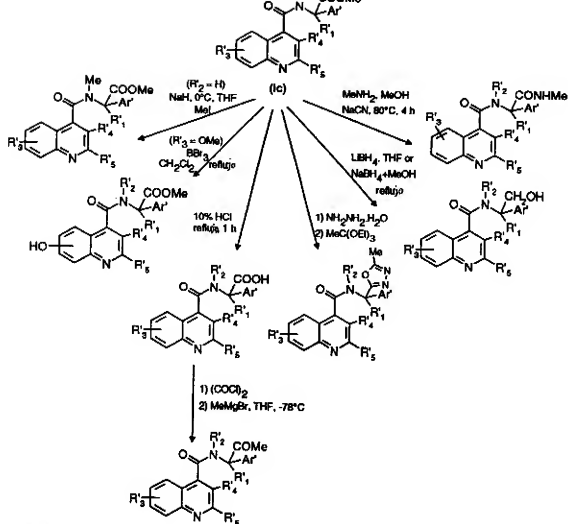
(c) con un anhídrido mixto generado *in situ* a partir del ácido y un cloroformiato de alquilo (por ejemplo, isopropilo) en un solvente aprótico apropiado tal como diclorometano, a una temperatura entre -70 y 50°C (preferentemente entre -20 y 20°C).

Se podrá observar que un compuesto de la fórmula (Ic) se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I) o un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de la fórmula (I) por la interconversión de sustituyentes apropiados. Así, ciertos compuestos de las fórmulas (I) y (Ic) son intermediarios útiles en la formación de otros compuestos de la presente invención.

Por ejemplo, R'_2 puede ser hidrógeno y se puede convertir en un grupo alquilo R_2 , por ejemplo, metilo, por procedimientos de alquilación de amida convencionales (Zabicky, *The chemistry of amides*; Interscience, Londres, 1970, página 749). Cuando X' es oxígeno, se puede convertir en azufre por reactivos de formación de tioamida convencionales, tales como P_2S_5 (Chem. Rev. 61, 45, 1961 o Angew. Chem., 78, 517, 1966) o el reactivo de Lawesson (Tetrahedron, 41, 5061, 1985). Cuando Ar' o R'_5 es un fenilo sustituido con metoxi, se puede convertir en otro fenilo sustituido con hidroxilo Ar' o R'_5 por procedimientos de desmetilación convencionales vía ácidos de Lewis, tales como tribromuro de boro (Synthesis, 249, 1983) o ácidos minerales, tales como ácido bromhídrico o yodhídrico. Cuando R es un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo metóxicarbonilo, se puede convertir en otro R , tal como etóxicarbonilo por transesterificación con un alcohol apropiado a una temperatura entre 20 y 120°C , carboxi por hidrólisis en medio ácido o básico, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o

1209C, optativamente en la presencia de una cantidad catalítica de NaCN (J.Org.Chem., 52, 2033, 1987) o mediante el uso de trimetil aluminio (Me_3Al) (Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977), hidroximetilo por una reducción selectiva con hidruro de metálico, tal como reducción con borohidruro de litio (Tetrahedron, 35, 567, 1979) o reducción con borohidruro de sodio en THF + MeOH (Bull. Chem. Soc. Japón, 57, 1948, 1984 o Synth. Commun., 12, 463, 1982), alquilcarbonilo por formación de cloruro de acilo y la reacción a continuación con haluros de alquil magnesio en THF como solvente, a una temperatura entre -78 y 309C (Tetrahedron Letters, 4303, 1979) o con haluros de alquil cadmio o dialquil cadmio en la presencia de MgCl_2 o LiCl (J. Org. Chem., 47, 2590, 1982). Otro grupo en que R' como metoxicarbonilo se puede convertir es un anillo heteroaromático sustituido, tal como un oxadiazol (J. Med. Chem., 34, 2726, 1991).

El Esquema 2 resume algunos de los procedimientos descritos anteriormente para convertir un compuesto de la fórmula (Ic) o (I) donde X' es oxígeno, R' es COOMe, Ar' y R'₁ a R'₅ son como se describió para la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).



Los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por la reacción con ácidos orgánicos o minerales apropiados.

Solvatos de los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar por cristalización o recristalización en el solvente apropiado. Por ejemplo, los hidratos se pueden formar por cristalización o recristalización en soluciones acuosas o soluciones en solventes orgánicos que contienen agua.

Las sales o solvatos de los compuestos de la fórmula (I) que no son farmacéuticamente aceptables además pueden ser útiles como intermediarios en la producción de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Así, tales sales o solvatos también forman parte de esta invención.

invención puede producir compuestos además de formas enantioméricamente puras. Para obtener enantiómeros puros, amins primarias o secundarias enantioméricamente puras apropiadas de la fórmula (IIIId) o (IIIe)

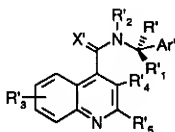


(IIIId)

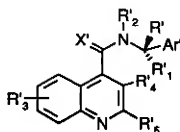


(IIIe)

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (II), para obtener compuestos de la fórmula (I'd) o (I'e).

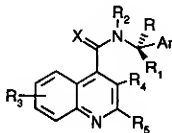


(I'd)

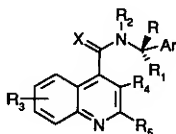


(I'e)

Los compuestos de la fórmula (I'd) o (I'e) se pueden convertir a continuación en compuestos de la fórmula (Id) o (Ie) por los métodos de conversión mencionados anteriormente.



(Id)



(Ie)

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3, R'4 y R'5 son hidrógeno se describe en Pfitzinger, J. Prakt. Chem, 38, 582, 1882 y en Pfitzinger, J. Prakt Chem, 56, 293, 1897; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es 2-piridilo se describe en Risaliti, Ric, Scient., 28, 561, 1958; los compuestos de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es o-, m- y p-clorofenilo, o-fluorofenilo y 3,4-diclorofenilo se describen en Brown y cols., J. Am. Chem. Soc., 68, 2705, 1946; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es p-metoxifenilo se describe en Ciusa y Luzzatto, Gazz Chim. Ital., 44, 64, 1914; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es m-trifluorometilfenilo se describe en Shargier y Lalezari, J. Chem. Eng. Data, 8, 276, 1963; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es p-fluorofenilo se describe en Bu Hoi y cols., Rec Trav. Chim., 68, 781, 1949; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es p-metilfenilo se describe en Prevost y cols., Compt. Rend. Acad. Sci., 258, 954, 1964; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es p-bromofenilo se describe en Nicolai y cols., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992; el compuesto de la fórmula (II) donde X' es oxígeno, R'4 y R'5 son hidrógeno y R'3 es 6-metilo se describe en Buchmann y Howton, J. Am. Chem. Soc., 68, 2718, 1946; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'4 y R'5 son hidrógeno y R'3 es 8-nitro se describe en Buchmann y cols., J. Am. Chem. Soc., 69, 380, 1947; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'4 es hidrógeno, R'3 es 6-cloro, R'5 es p-clorofenilo se describe en Lutz y cols., J. Am. Chem. Soc., 68, 1813, 1946; el compuesto de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 y R'4 son hidrógeno y R'5 es 2-tiazolilo se describe en la Solicitud de Patente Europea EP 112,776; los compuestos de la fórmula (II), donde X' es oxígeno, R'3 es 8-trifluorometilo, R'4 es hidrógeno y R'5 son fenilo, o- y p-

donde X' es oxígeno, R'₃ es 6-bromo, R'₄ es hidrógeno y R'₅ es fenilo o p-fluorofenilo se describen en Nicolai y cols., Eur. J. Med. Chem., 27, 1992; otros compuestos de la fórmula (II) se describen en Ger. Offen. DE 3.721.222 y en la Solicitud de Patente Europea EP 384.313.

Los compuestos de las fórmulas (III), (III_d) y (III_e) son compuestos comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos por métodos conocidos (por ejemplo, compuestos de la fórmula (III) donde R' es alcóxicarbonilo, R'₁ y R'₂ son hidrógeno y Ar' es como se definió para los compuestos de la fórmula (I), se describen en Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1939).

La actividad de los compuestos de la fórmula (I) como antagonistas del receptor NK₃ en pruebas convencionales indica que son de utilidad terapéutica potencial en el tratamiento de Trastornos Primarios y Secundarios a los que se hizo referencia anteriormente aquí. El descubrimiento de que los antagonistas del receptor NK₃ tienen utilidad terapéutica potencial en el tratamiento de los Trastornos Secundarios es nuevo y, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un antagonista del receptor NK₃ para el tratamiento de los Trastornos Secundarios. Además, se proporciona el uso de un antagonista del receptor NK₃ en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los Trastornos Secundarios.

La presente invención proporciona, además, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso como sustancia terapéutica activa.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la

Dicho medicamento y una composición de esta invención se pueden preparar mezclando un compuesto de la invención con un vehículo apropiado. Dicho medicamento puede contener un diluyente, un aglutinante, una carga, un desintegrante, un agente saborizante, un agente colorante, un lubricante o un conservante de un modo convencional.

Estos excipientes convencionales se pueden usar, por ejemplo, como en la preparación de composiciones de agentes conocidos para el tratamiento de estos estados.

Preferentemente, una composición farmacéutica de la invención está en forma de dosis unitaria y en una forma adaptada para el uso en los campos médico y veterinario. Por ejemplo, tales preparaciones pueden estar en una forma de envase acompañados de instrucciones escritas o impresas para el uso como un agente en el tratamiento de los estados patológicos.

El rango de dosificación apropiado para los compuestos de la invención depende del compuesto que se va a usar y del estado del paciente. También dependerá, entre otras cosas, de la relación de potencia a capacidad de ser absorbido y de la frecuencia y vía de administración.

El compuesto o composición de la invención se puede formular para la administración por cualquier vía, y preferentemente está en forma de dosis unitaria o en una forma que el paciente se pueda administrar a sí mismo en una dosis única. Ventajosamente, la composición es apropiada para administración oral, rectal, tópica, parenteral, intravenosa o intramuscular. Se pueden diseñar preparaciones para proporcionar una liberación lenta del ingrediente activo.

Las composiciones pueden, por ejemplo, estar en la forma de tabletas, cápsulas, sobrecitos, frascos pequeños, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas, por ejemplo soluciones o suspensiones, o supositorios.

ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato almidón de sodio o celulosa microcristalina; o agentes de sedimentación farmacéuticamente aceptables tales como lauril sulfato de sodio.

Composiciones sólidas se pueden obtener por métodos convencionales de mezclado, llenado, formación de tabletas o similares. Se pueden usar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo en las composiciones que usan grandes cantidades de cargas. Cuando la composición está en la forma de una tableta, polvo o pastilla, se puede usar cualquier vehículo apropiado para la formulación de composiciones farmacéuticas sólidas, siendo ejemplos estearato de magnesio, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, harina de arroz y tiza. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, particularmente con un recubrimiento entérico. La composición también puede estar en forma de una cápsula que se ingiere, por ejemplo, gelatina que contiene el compuesto, si se desea con un vehículo u otro excipiente.

Las composiciones para la administración oral como líquidos pueden estar en forma, por ejemplo, de emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitan o acacia; vehículos acuosos o no acuosos que incluyen aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, por ejemplo, ésteres de glicerina

sórbico; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar, además, por una vía no oral. De acuerdo con el procedimiento farmacéutico de rutina, las composiciones se pueden formular, por ejemplo, para la administración rectal como un supositorio. También se pueden formular para su presentación en una forma inyectable en una solución acuosa o no acuosa, suspensión o emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable, p.ej. agua libre de pirógenos esterilizada o un aceite parenteralmente aceptable o una mezcla de líquidos. El líquido puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes u otros conservantes, amortiguadores o solutos para hacer que la solución resulte isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales formas se presentarán en formas de dosis unitaria, tales como ampollas o dispositivos para inyección desechables o en formas de dosificación múltiple tales como una forma de botella de la cual se pueda sacar la dosis apropiada o una forma o concentrado sólido que se pueda usar para preparar una formulación inyectable.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar además por inhalación, por las vías nasal u oral. Dicha administración se puede llevar a cabo con una formulación de rociado que comprende un compuesto de la invención y un vehículo apropiado, optativamente suspendido, por ejemplo, en un propelente de hidrocarburo.

Formulaciones de rociado preferidas comprenden partículas del compuesto micronizadas, en combinación con un surfactante, solvente o un agente de dispersión para evitar la sedimentación de partículas en suspensión. Preferentemente, el tamaño de partícula del compuesto está entre aproximadamente 2 y 10 micrones.

Un modo adicional de administración de los compuestos de la invención comprende el suministro transdérmico usando una formulación de parche para la piel. Una formulación preferida comprende un compuesto de la invención

piel para suministrárselo al paciente. Para una proporción constante de absorción percutánea, se pueden usar adhesivos sensibles a la presión conocidos en el arte tales como goma natural o silicona.

Según se mencionó anteriormente, la dosis eficaz de un compuesto depende del compuesto particular que se usa, del estado del paciente y de la frecuencia y vía de administración. Una dosis unitaria contendrá generalmente entre 20 y 100 mg y preferentemente contendrá entre 30 y 500 mg, particularmente 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ó 500 mg. La composición se puede administrar una o varias veces al día, por ejemplo 2, 3 ó 4 veces al día, y la dosis diaria total para un adulto de 70 kg. normalmente estará entre 100 y 3000 mg. Alternativamente, dosis unitaria contendrá entre 2 y 20 mg de ingrediente activo y se administrará en múltiplos, si se desea, para proporcionar la dosis diaria precedente.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables con los compuestos de la invención administrados de acuerdo a la invención.

La presente invención proporciona, además, un método para el tratamiento y/o profilaxis de los Estados Primario y Secundario en mamíferos, particularmente humanos, que comprende la administración a mamíferos que necesiten un dicho tratamiento y/o profilaxis de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona, además, un método para el tratamiento y/o profilaxis de los Estados Secundarios en mamíferos, particularmente humanos, que comprende la administración a mamíferos que requieran dicho tratamiento y/o profilaxis de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor NK₃.

La actividad de los compuestos de la presente invención, como ligandos de NK₃, se determina por su capacidad de inhibir la unión de los ligandos de NK₃ radiomarcados, [¹²⁵I]-[Me-Phe⁷]-NKB o [³H]-Senktide, a receptores NK₃ de cobayos y de humanos (Renzetti y cols, 1991, Neuropeptide, 18, 104-114; Buell

determinación de la concentración del compuesto individual requerida para reducir en 50% la unión específica de [125 I]-[Me-Phe 7]-NKB y [3 H]-Senkide al receptor NK $_3$ en condiciones de equilibrio (IC $_{50}$). Las pruebas de unión proporcionan para cada compuesto que se prueba un valor IC $_{50}$ promedio de 2-5 experimentos separados que se realizan en duplicado o triplicado. Los compuestos más potentes de la presente invención presentan valores IC $_{50}$ entre 1 y 1000 nM; particularmente, en membranas de corteza cerebral de cobayas por desplazamiento de [3 H]-Senkide, los compuestos de los Ejemplos 22, 47, 48 y 85 presentan K $_i$ s (nM) de 5,6, 8,8, 12,0 y 4,8, respectivamente (n=3). La actividad antagonista de NK $_3$ de los compuestos de la presente invención se determina por su capacidad para inhibir la contracción inducida por senkide del íleo de cobayos (Maggi y cols. 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996-1000) y del músculo del esfínter del iris aislado de conejos (Hall y cols., 1991, Eur. J. Pharmacol., 199, 9-14) y movilidad mediada por Ca $^{++}$ de los receptores NK $_3$ humanos (Mochizuki y cols., 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651-9658). Pruebas funcionales *in vitro* de cobayas y conejo proporcionan para cada compuesto probado un valor K $_b$ promedio de 3-8 experimentos separados, donde K $_b$ es la concentración del compuesto individual que se requiere para producir desplazamiento a la derecha doble en la curva de concentración-respuesta de senkide. La prueba funcional del receptor humano permite determinar la concentración del compuesto individual requerida para reducir en 50% (valores IC $_{50}$) la movilidad de Ca $^{++}$ inducida por el antagonista NKB. En esta prueba, los compuestos de la presente invención se comportan como antagonistas. El potencial terapéutico de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de los estados patológicos se puede probar usando modelos de enfermedad de roedores.

Las siguientes descripciones ilustran la preparación de intermediarios, mientras que los Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la

DESCRIPCIÓN 1

Cloruro del ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico

11,7 mL (136,3 mmoles) de cloruro de oxalilo se disolvieron en 150 mL de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a -10°C y se agregaron, en porciones, 20 g (80,2 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico disponible comercialmente. La mezcla de reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente y luego se evaporó a sequedad para proporcionar 22 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.



P.M. = 267,76

DESCRIPCIÓN 2

Ácido 7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carboxílico

5 g (28,2 mmoles) de 6-metoxiisatina, 4 mL (33,8 mmoles) de acetofenona y 5,2 g (92,6 mmoles) de hidróxido de potasio se disolvieron en 22,9 mL de EtOH absoluto y la mezcla se calentó a 80°C durante 42 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agregaron 50 mL de agua y la solución se extrajo con 50 mL de Et_2O . La fase acuosa enfriada con hielo se acidificó hasta pH 1 con HCl y al 37% y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua.

El sólido obtenido se secó al vacío a 40°C para proporcionar 7,0 g del compuesto del título



P.F. = 226-228°C

P.M. = 279,30

Análisis elemental: Calculado: C, 73,11; H, 4,69; n, 5,01;
 Encontrado: C, 72,07; H, 4,59; N, 4,90.

I.R. (KBr): 3420; 1630 cm^{-1} .

2,8 mL (32,3 mmoles) de cloruro de oxalilo se disolvieron en 60 mL de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a -102°C y se agregaron en porciones 6 g (19,0 mmoles) de ácido 7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carboxílico. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó a sequedad para proporcionar 7 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$

P.M. = 297,74.

DESCRIPCIÓN 4

Yodhidrato del ácido 7-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxílico

1,5 g (5,4 mmoles) de ácido 7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carboxílico se agregaron en porciones a 50 mL de HI acuoso al 57%. La mezcla de reacción se sometió a reflujo y se agitó vigorosamente durante 5 horas; luego, se evaporó al vacío a sequedad para proporcionar 2,1 g del compuesto del título.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{HI}$

P.M. = 393,17

I.R. (KBr): 3120; 1650; 1620 cm^{-1} .

DESCRIPCIÓN 5

Ácido 2-(2-tienil)quinolin-4-carboxílico

5 g (34,0 mmoles) de isatina, 4,4 mL (40,8 mmoles) de 2-acetiltiofeno y 6,3 g (112,2 mmoles) de hidróxido de potasio se disolvieron en 40 mL de EtOH absoluto y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. Después de que se enfrió la mezcla de reacción, se agregaron 50 mL de agua y la solución se extrajo con 50 mL de Et_2O . La fase acuosa enfriada con hielo se acidificó hasta pH 1 con HCl al 37% y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua.

$C_{14}H_9NO_2S$

P.E. = 181-183°C

P.M. = 255,29

I.R. (KBr): 1620 cm^{-1} .

1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6): δ 8,60 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,10 (m, 2H);

7,78 (m, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,22 (m, 1H).

DESCRIPCIÓN 6

Ácido 2-(2-furil)quinolin-4-carboxílico

5 g (34,0 mmoles) de isatina, 4 mL (40,8 mmoles) de 2-acetilfurano y 6,3 g (112,2 mmoles) de hidróxido de potasio se disolvieron en 40,9 mL de EtOH absoluto y la mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas. Después de que se enfrió la mezcla de reacción, se agregaron 50 mL de agua y la solución se extrajo con 50 mL de Et₂O. La fase acuosa enfriada con hielo se acidificó hasta pH 1 con HCl al 37% y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto crudo obtenido se secó al vacío a 40°C para proporcionar 8,5 g del compuesto del título.

$C_{14}H_9NO_3$

P.M. = 239,23

DESCRIPCIÓN 7

Cloruro del ácido 2-(2-furil)quinolin-4-carboxílico

5,2 mL (60,4 mmoles) de cloruro de oxalilo se disolvieron en 70 mL de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a -10°C y se agregaron 8,5 g (35,5 mmoles) de ácido 2-(2-furil)quinolin-4-carboxílico en porciones. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó a sequedad para proporcionar 9,2 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

$C_{14}H_8ClNO_2$

DESCRIPCIÓN 8

Clorhidrato del ácido 2-(4-piridil)quinolin-4-carboxílico

5 g (34,0 mmoles) de isatina, 4,5 mL (40,8 mmoles) de 4-acetilpiridina y 6,3 g (112, 2 mmoles) de hidróxido de potasio se disolvieron en 40 mL de EtOH absoluto u la mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agregaron 50 mL de agua y la solución se extrajo con 50 mL de Et₂O. La fase acuosa enfriada con hielo se acidificó hasta pH 1 con HCl al 37% y se recogió el precipitado por filtración y se lavó con agua.

La solución acuosa se evaporó al vacío a sequedad, el residuo se trituró con EtOH y se separó por filtración. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título crudo. Este producto se combinó con el precipitado obtenido previamente y se recrystalizó en tolueno que contenía trazas de MeOH para proporcionar 4,5 g del compuesto del título.

C₁₅H₁₀N₂O₂·HCl

P.F. = 297-301°C

P.M. = 286,72

I.R. (KBr): 1705; 1635; 1610 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 8,90 (d, 2H); 8,70 (m, 2H); 8,50 (s, 2H); 8,28 (d, 1H); 7,89 (dt, 2H).

DESCRIPCIÓN 9

Clorhidrato del cloruro del ácido 2-(4-piridil)quinolin-4-carboxílico

1,3 mL (10,4 mmoles) de cloruro de oxalilo se disolvieron en 60 mL de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a -10°C y se agregaron en porciones 3,0 g (14,4 mmoles) de clorhidrato del ácido 2-(4-piridil)quinolin-4-carboxílico. La mezcla de reacción se dejó 72 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó a sequedad para proporcionar 4,0 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

C₁₅H₉ClN₂O·HCl

EJEMPLO 1

(R,S)-N-(α -metilbencil)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,2 mL (9,4 mmoles) de (R,S) α -metilbencilamina y 1,6 mL (11,7 mmoles) de trietilamina (TEA) se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 50 mL de una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 seco y CH_3CN .

2,0 g (7,8 mmoles) de cloruro de 2-fenilquinolin-4-carbonilo, disueltos en 50 mL de una mezcla 1:4 de CH_2Cl_2 seco y DMF, se agregaron en gotas a la solución enfriada en hielo de las aminas y la reacción se mantuvo a 00-50°C durante 1 hora y se dejó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se evaporó al vacío a sequedad, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío a sequedad.

El aceite residual se cristalizó en EtOAc para proporcionar 1,1 g del compuesto del título como un sólido blanco.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

P.F. = 156-157°C

P.M. = 352,43

Análisis elemental: Calculado. C, 81,79; H, 5,72; N, 7,95;

 Encontrado C, 81,99; H, 5,69; N, 7,89.

I.R. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,29 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,81 (ddd, 1H); 7,68-7,52 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,30 (dq, 1H); 1,52 (d, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 352(M $^{+}$); 337; 332; 204; 77.

EJEMPLO 2

S-(+)-N-(α -metilbencil)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

cloruro de 2-fenilquinolin-4-carbonilo en 100 mL de una mezcla de CH_2Cl_2 , CH_3CN y DMF.

El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1. El aceite residual se cristalizó en EtOAc para proporcionar 1,1 g del compuesto del título.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

P.F. = 161-162°C

P.M. = 352,43

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25$ (C=0,5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,29 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,81 (ddd, 1H); 7,68-7,52 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,30 (dq, 1H); 1,52 (d, 3H).

El espectro de MS fue idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

R-(-)-N-(α -metilbencil)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada como en el Ejemplo 1 a partir de 1,2 mL (9,4 mmoles) de R-(+)- α -metilbencilamina, 1,6 mL (11,7 mmoles) de TEA y 2,0 g (7,8 mmoles) de cloruro 2-fenilquinolin-4-carbonilo en 100 mL de una mezcla de CH_2Cl_2 , CH_3CN y DMF. El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1. El aceite residual se cristalizó en EtOAc para proporcionar 1,1 g del compuesto del título.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

P.F. = 158-160°C

P.M. = 352,43

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25$ (C=0,5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

(R,S)-N-[α -metoxicarbonil]bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,0 g (8,0 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 130 mL de THF seco y 100 mL de CH_3CN . Se agregaron 2,0 g (9,9 mmoles) de clorhidrato de fenilglicinato de metilo y 1,5 mL (10,7 mmoles) de TEA y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Se agregaron, gota a gota, 2,5 g (12,1 mmoles) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC), disueltos en 10 mL de CH_2Cl_2 seco, y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas y se dejó durante la noche.

La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y luego se lavó con H_2O . La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad para obtener 6,0 g de un producto crudo que se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se dejó durante la noche. Se precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad y el residuo se cromatografió por cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:2 que contenía NH_4OH al 0,5%. El sólido crudo obtenido se trituró con i- Pr_2O caliente, se filtró, se lavó y se secó para proporcionar 1,1 g del compuesto del título.

 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

P.F. = 170-172°C

P.M. = 396,45

Análisis elemental: Calculado. C, 75,74; H, 5,09; N, 7,07

Encontrado C 75,88; H, 5,12; N, 7,06

I.R. (nujol): 3240; 1750; 1670 cm^{-1} .
 ^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,72 (d, 1H); 8,28 (dd, 2H); 8,20 (dd, 1H); 8,13 (dd, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,83 (ddd, 1H); 7,66

EJEMPLO 5

(+)-(S)-N-[α -(metoxicarbonil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,0 g (8,0 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 70 mL de THF seco y 30 mL de CH₃CN. Se agregaron 1,7 g (8,4 mmoles) de clorhidrato de fenilglicinato de metilo (L), 1,1 mL (9,9 mmoles) de N-metilmorfolina y 2,1 g (15,5 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a 0eC. Se agregaron, gota a gota, 1,85 g (9,0 mmoles) de DCC, disueltos en 10 mL de CH₂Cl₂ y la solución se mantuvo a 0e-5eC durante una hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, solución saturada de NaHCO₃, ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ y se dejó durante la noche. Se precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 2,6 g de un producto crudo que se trituró con éter de petróleo, se filtró, se lavó con i-Pr₂O y luego se recrystalizó en 70 mL de i-PrOH para proporcionar 1,7 g del compuesto del título.

C₂₅H₂₀N₂O₃

P.F. = 180-181eC

P. M. = 396,45

I.R. (nujol):3300;1750; 1640 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = +42,0 (C=0,5, MeOH).

Los espectros de ¹H-RMN y MS fueron idénticos a los del Ejemplo 4.

Se preparó como en el Ejemplo 5 a partir de 2,0 g (8,0 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico, 1,7 g (8,4 mmoles) de clorhidrato de fenilglicinato de metilo (D), 1,1 mL (9,9 mmoles) de N-metilmorfolina, 2,1 g (15,5 mmoles) de HOBT y 1,85 g (9,0 mmoles) de DCC en 70 mL de THF seco y 30 mL de CH₃CN.

EL tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 5. El producto crudo obtenido (3,5 g) se trituró dos veces con i-Pr₂O caliente, se filtró, se lavó y luego se recristalizó en 80 mL de i-PrOH para proporcionar 2,3 g del compuesto del título.

C₂₅H₂₀N₂O₃

P.F. = 180-181°C

P.M. = 396,45

I.R. (nujol): 3300; 1750; 1640 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = +42,0 (C=0,5, MeOH).

Los espectros de ¹H-RMN y MS fueron idénticos a los de los Ejemplos 4 y 5.

EJEMPLO 7

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonil)bencil]-7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,0 g (5,0 mmoles) de clorhidrato de (D,L)fenilglicinato de metilo se disolvió, bajo atmósfera de nitrógeno, en 30 mL de DMF seca. Se agregaron 2,5 g (18,1 mmoles) de carbonato de potasio anhidro y se enfrió la solución a 0°C. 0,7 g (2,3 mmoles) del compuesto de la Descripción 3, disueltos en 25 mL de DMF seca, se agregaron gota a gota y la solución se mantuvo a 0-5°C durante 1 hora y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con H₂O. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₂, se filtró y se evaporó al vacío a sequedad. El aceite residual se cromatografió por cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:2, que contenía NH₄OH al 0,5% para proporcionar 0,1

C₂₆H₂₂N₂O₄

P.F. = 187-190°C

P.M. = 426,48

I.R. (KBr): 3220; 1750; 1660; 1620 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 8,13-8,08 (m, 3H); 7,80 (s, 1H); 7,55-7,38 (m, 9H); 7,21 (dd, 1H); 7,02 (d ancho, H); 5,88 (d, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 426(M+); 367; 262; 234; 191; 77.

EJEMPLO 8

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonil)bencil]-7-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada como en el Ejemplo 5 a partir de 2,1 g (5,3 mmoles) del compuesto de la Descripción 4, 1,08 g (5,3 mmoles) de clorhidrato de (D,L)fenilglicinato de metilo, 1,5 mL (10,7 mmoles) de TEA, 1,7 g (12,5 mmoles) de HOBT y 1,2 g (5,8 mmoles) de DCC en 70 mL de THF seco y 30 mL de CH₃CN.

EL tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 5. El producto crudo obtenido se trituro con i-Pr₂O y luego se recristalizó dos veces en i-PrOH, para proporcionar 0,06 g del compuesto del título

C₂₅H₂₀N₂O₄

P.F. = 256-257°C

P.M. = 412,45

I.R. (KBr): 3270; 1750; 1650; 1620 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 10,30 (s ancho, 1H); 9,64 (d, 1H); 8,22 (d, 2H); 8,04 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,60-7,34 (m, 9H); 7,21 (dd, 1H); 5,74 (d, 1H); 3,71 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 412(M+); 353; 248; 220; 77.

Clorhidrato de (R,S)-N-[α -(carboxi)bencil]-7-metoxi-2-fenilquinolin-4-

carboxamida

0,18 g (0,4 mmoles) del producto del Ejemplo 7 se disolvieron en 10 mL de HCl al 10% y 5 mL de dioxano. La mezcla de reacción se sometió a reflujo y se agitó durante 3 horas, luego se evaporó al vacío a sequedad.

El producto crudo se trituro con EtOAc caliente (que contenía unas cuantas gotas de EtOH) para proporcionar 0,16 g del compuesto del título

$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$

P.F. = 228-230°C

P.M. = 448,91

I.R. (KBr): 3180; 1735; 1655; 1630 cm^{-1} .

1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6): δ 9,6 (d, 1H); 8,26 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,63-7,52 (m, 6H); 7,46-7,36 (m, 3H); 7,33 (dd, 1H); 5,66 (d, 1H); 3,98 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 412(M $^{+}$); 368; 262; 234; 191; 77.

EJEMPLO 10

(R,S)-N-[α -(metilaminocarbonil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,45 g (1,1 mmoles) del producto del Ejemplo 4, se disolvieron en 40 mL de MeNH $_2$ al 33%/EtOH; se agregó una cantidad catalítica de NaCN y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora en un aparato parr. La presión interna subió hasta 40 psi (2,8 kg/cm 2). La solución se evaporó al vacío a sequedad y el residuo se trituro con agua, se filtró, se secó y se recrystalizó en una mezcla de i-PrOH (50 mL) y EtOH (30 mL) para proporcionar 0,2 g del compuesto del título.

$C_{25}H_{21}N_3O_2$

P.F. = 261-263°C

P.M. = 395,47

Análisis elemental: Calculado C,75,93; H,5,35; N,10,63.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,48 (d, 1H); 8,33-8,25 (m, 3H); 8,18-8,10 (m, 3H); 7,80 (ddd, 1H); 7,68-7,50 (m, 6H); 7,40-7,28 (m, 3H); 5,75 (d, 1H); 2,63 (d, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 395(M+.); 337; 232; 204; 77.

EJEMPLO 11

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonil)bencil]-2-(2-tienil)quinolina-4-carboxamida

Preparada como en el Ejemplo 5 a partir de 2,0 g (7,3 mmoles) de ácido 2-(2-tienil)quinolin-4-carboxílico, 1,7 g (8,4 mmoles) de clorhidrato de (D,L)fenilglicinato de metilo, 1,1 mL (10 mmoles) de N-metilmorfolina, 2,1 g (15,5 mmoles) de HOBT y 1,85 g (9,0 mmoles) de DCC en 70 mL de THF seco, 30 mL de CH₃CN y 10 mL de CH₂Cl₂. El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 5. El producto crudo que se obtuvo se cristalizó en EtOAc y luego se recrystalizó en EtOH absoluto para proporcionar 0,9 g del compuesto del título

C₂₃H₁₈N₂O₃S

P.F. = 178-180°C

P.M. = 402,47

Análisis Elemental: Calculado C,68,64; H,4,51; N,6,96;

 Encontrado C,67,50; H,4,99; N,7,43.

I.R. (KBr): 3300; 1745; 1645 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,70 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,46-7,37 (m, 3H); 7,3 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 402(M+.); 343; 238; 210; 77.

EJEMPLO 12

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonil)bencil]-2-(2-furil)quinolin-4-carboxamida

9,1 g (35,5 mmoles) de cloruro de 2-(2-furil)quinolin-4-carbonilo crudo en 350 mL de una mezcla de CH_2Cl_2 , CH_3CN y DMF. El tratamiento de la mezcla se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1. El producto crudo obtenido se trituró con MeOH para proporcionar 3,3 g del compuesto del título $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

P.F. = 178-180°C

P.M. = 386,405

Análisis Elemental: Calculado C,71,49; H,4,70; N,7,25;

 Encontrado C,71,67; H,4,74; N,7,17.

I.R. (KBr): 3300; 1745; 1650 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,72 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,80 (ddd, 1H); 7,62 (ddd, 1H); 7,52 (dd, 2H); 7,45-7,35 (m, 4H); 6,73 (dd, 1H); 5,77 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 386(M $^{+}$.); 327; 222; 194; 77.

EJEMPLO 13

(R,S)-N-[α -(metoxicarbonil)bencil]-2-(4-piridil)quinolin-4-carboxamida

Preparada de acuerdo al Ejemplo 1 a partir de 3,4 g (16,7 mmoles) de clorhidrato de (D,L)fenilglicinato de metilo, 3,9 mL (27,8 mmoles) de TEA y 3,0 g (11,1 mmoles) de cloruro de 2-(4-piridil)quinolin-4-carbonilo en 100 mL de una mezcla de CH_2Cl_2 , CH_3CN y DMF. El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1. El producto crudo que se obtuvo se recrystalizó tres veces en EtOAc para proporcionar 1,9 g del compuesto del título.

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$

P.F. = 172-174°C

P.M. = 397,43.

Análisis Elemental: Calculado C,72,53; H,4,82; N,10,57;

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,74 (d, 1H); 8,79 (dd, 2H); 8,27-8,17 (m, 5H);
7,89 (ddd, 1H); 7,74 (ddd, 1H); 7,54 (dd,
2H); 7,47-7,38 (m, 3H); 5,8 (d, 1H); 3,75 (s,
3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 397(M+.); 338; 233; 205; 77.

EJEMPLO 14

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonil)-2-tienilmetil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada de acuerdo al Ejemplo 1 a partir de 1,94 g (9,4 mmoles) de clorhidrato de (D,L)tienilglicinato de metilo, 2,7 mL (19,5 mmoles) de TEA y 2,0 g (7,8 mmoles) de cloruro de 2-fenilquinolin-4-carbonilo en 100 mL de una mezcla de CH₂Cl₂, CH₃CN y DMF. El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1. El producto crudo obtenido se recrystalizó tres veces en EtOAc para proporcionar 0,66 g del compuesto del título.

C₂₃H₁₈N₂O₃S

P.F. = 144-145°C

P.M. = 402,47

Análisis Elemental: Calculado C,68,64; H,4,51; N,6,96;

 Encontrado C,68,81; H,4,46; N,6,96.

I.R. (KBr): 3295; 1745; 1640 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 8,25 (dd, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,17 (dd, 2H); 7,95
(s, 1H); 7,78 (ddd, 1H); 7,60 (ddd, 1H); 7,56-
7,45 (m, 3H); 7,35 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H);
7,05 (dd, 1H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,22 (d,
1H); 3,9 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 402(M+.); 343; 232; 204.

EJEMPLO 15

(R,S)-N-[α-(metoxicarbonilmetil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

(R,S) 3-amino-3-fenilpropionato de metilo, 0,78 mL (5,60 mmoles) de TEA, 1,51 g (11,2 mmoles) de HOBT y 2,31 g (11,2 mmoles) de DCC en 10 mL de THF, 4 mL de CH_3CN y 7 mL de CH_2Cl_2 . El tratamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 5. El producto crudo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se dejó a 09C durante la noche. Precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 1,4 g de un producto crudo que se trituró con una mezcla de i-Pr₂O/acetona 99:1, para proporcionar 1,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

P.F. = 156-1589C

P.M. = 410,47

Análisis Elemental: Calculado C,76,07; H,5,40; N,6,82;

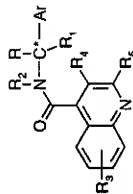
 Encontrado C,75,77; H,5,38; N,6,94.

I.R. (KBr): 3295; 1755; 1645; 1590; 1530 cm^{-1} .

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,40 (d, 1H); 8,29 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,83 (ddd, 1H); 7,66-7,52 (m, 4H); 7,50 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,31 (ddd, 1H); 5,60 (dt, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,04-2,89 (m, 2H).

MS (EI; fuente 2009C; 70 V; 200 mA): 410(M⁺.); 337; 233; 205

TABLA 1





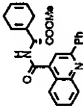


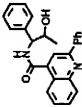


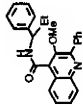
Ej.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Fórmula molecular	Punto de fusión °C	[α] _D ²⁰ c=0,5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	161-162	+25° a
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	158-160	-25° a
4	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·HCl	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-tienilo	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-tienilo	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-Py	(R,S)	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	172-174	
14	2-tienilo	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	144-145	
15	Ph	CH ₂ COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	156-158	



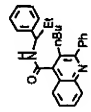
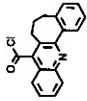

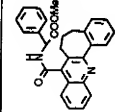
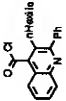

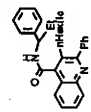


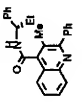


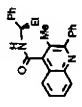
^a solvente DMF



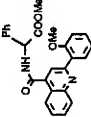





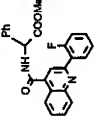


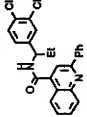


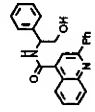
apropiados de fórmula (II) y amins de fórmula (III) que figuran en la tabla y siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 1. Los cloruros de acilo se sintetizaron a partir del ácido correspondiente de fórmula (II) y siguiendo la Descripción 1. Los rendimientos de la reacción se calcularon respecto al material purificado, pero sin recrystalizar. Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos de los Ejemplos 16-49 se agrupan en la Tabla 5.

TABLA 2



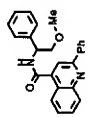


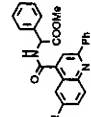


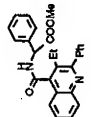


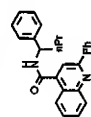


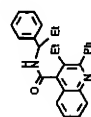
Cloruro de acilo de (II) + (III) \longrightarrow (I)

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. recríst.)	$[\alpha]$ (=1, (c)
16				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	398,47	16	120-122 (iPr ₂ O)	
17				(R,S) Diast. único	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	44	204-205 (iPrOH/ iPr ₂ O)	
18				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396,49	48	163-165 (iPrOH/ iPr ₂ O)	

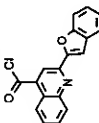

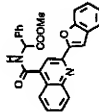


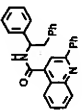


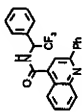


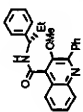
Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F.(°C) (solv.recrist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
19				(R,S)	$C_{29}H_{30}N_2O$	422,58	30	147-150 (hexano)	
20				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436,52	43	186-188 (iPrOH/ iPr ₂ O)	
21				(R,S)	$C_{31}H_{34}N_2O$	450,63	24	131-134 (hexano/ iPr ₂ O)	
22				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	58	153-155 (iPr ₂ O)	- 36,0
23				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	78	155-156 (iPr ₂ O)	+ 35,9

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. reconst.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
24				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426,48	55	124-125 (tolueno)	
25				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442,57	49	198-200 (tolueno)	
26				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414,44	75	146-147 (tolueno)	
27				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435,36	44	193-194 (tolueno)	
28				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368,43	24	117-119 (tolueno)	

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) {(solv. recrist.)}	[α] _D ²⁰ (c=1, MeOH)
29				(R,S)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O	366,47	80	141-143 (tolueno)	
30				(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	410,48	60	180-181 (tolueno / iPr ₂ O)	
31				(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O	380,49	55	156-158 (toluena/ hexano)	
32				(R,S)	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	430,90	48	180-183 (tolueno)	
33				(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	410,48	48	179-181 (tolueno)	

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. recríst.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
34				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	42	144-145 (tolueno)	
35				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	46	197-199 (tolueno)	
36				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424,50	52	156-157 (tolueno/ hexano)	
37				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	50	149-150 (tolueno)	
38				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	53	158-159 (Et ₂ O/ iPr ₂ O)	

Ej.	Cloruro de acido de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P. F. (°C) (solv. reconst.)	[α] _D ²⁰ (c=1, MeOH)
39				(R,S)	C ₃₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	511,58	16	201-202 (tolueno)	
40				(R,S)	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O	408,55	71	149-151 (tolueno/ hexano)	
41				(S)	C ₂₆ H ₂₂ Br ₂ N ₂ O	538,30	24	230-231 (Et ₂ O / iPr ₂ O)	- 49,8 (c=0,2)
42				(S)	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₂ O	459,40	39	179-180 (hexano/ iPrOH)	- 60,5
43				(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	426,48	45	209-211 (Me ₂ CO)	

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P. M.	Rendi- miento (%)	P. F. (°C) (solv. recrist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
44				(R,S)	$C_{27}H_{20}N_2O_4$	436,47	65	240-241 (EtOAc)	
45				(R,S)	$C_{30}H_{24}N_2O$	428,53	47	194-196 (EtOAc)	
46				(R,S)	$C_{24}H_{17}F_3N_2O$	406,41	45	180-181 (toluene)	
47				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396,49	58	132-134 (Me ₂ CO)	- 45 (c=0,5)

Ej.	Cloruro de acilo de (II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) {solv. recrist.}	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
48				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	53	118-120 (hexano)	-42 (c=0,5)
49				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400,91	40	177-178 (tolueno)	

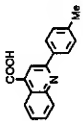

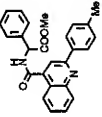


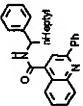


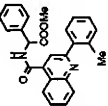
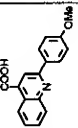

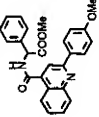
(II) y (III) que figuran en la tabla y siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 5. Los rendimientos de la reacción se calcularon respecto al material purificado, pero sin recrystalizar. Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos de los Ejemplos 50-88 se agrupan en la Tabla 5.



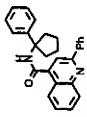
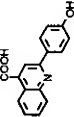

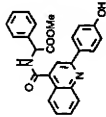
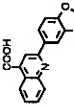

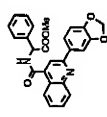


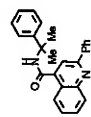
TABLA 3



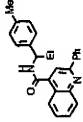


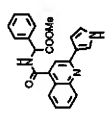
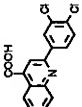

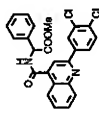


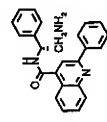
(II)+(III)→ (I)

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. recrist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
50				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	46	128-129 (iPrOH)	
51				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402,47	88	169-171 (iPrOH)	
52				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422,49	41	217-219 (EtOH abs.)	

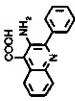


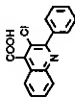


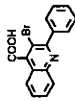


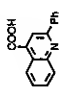


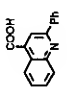


Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F.(°C) (solv. recríst.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
53				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385,42	44	181-182 (iPrOH)	
54				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403,45	50	209-211 (iPrOH)	
55				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364,45	95	183-184 (iPrOH)	
56				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	77	155-156 (iPrOH/ iPr2O)	

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F.(°C) (solv. recríst.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
57				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	83	172-174 (iPrOH)	
58				(R,S)	$C_{30}H_{32}N_2O$	436,60	91	121-128 (iPr ₂ O)	
59				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	79	180-182 (iPrOH)	
60				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426,48	62	182-183 (iPrOH)	

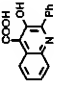

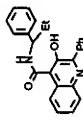
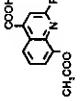

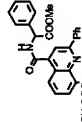
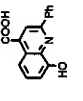

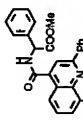
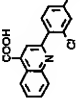

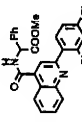
Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. reconst.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
61				--	$C_{27}H_{24}N_2O$	392,51	82	164-165 (iPrOH)	
62				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,45	50	226-227 (iPrOH)	
63				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440,46	70	186-187 (iPrOH)	
64				--	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,47	75	173-174 (iPrOH)	



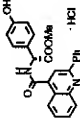


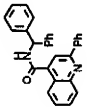


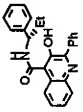


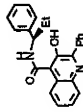
Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. recrist.)	[α] _D (c=1, N)
65				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	90	160-162 (iPrOH)	
66				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385,42	10	202-204 (iPr ₂ O)	
67				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465,34	59	164-165 (iPrOH)	
68				(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367,45	49	139-141 (iPrOH/ iPr ₂ O)	-6 (c=

(a) el grupo Ralitrind protector se separó sometiendo a reflujo durante 4 horas con hidrato de hidrazina en EtOH del 95%/1,2-dicloroetano, 9:1 respectivamente y luego añadiendo HCl del 37% (hasta pH=1) y sometiendo a reflujo durante una hora más.

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F.(°C) (solv. recrist.)	[α] _D ²⁰ (c=1, Me)
69				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381,48	78	153-155 (iPrOH/ iPr ₂ O)	-68, (c=0,0)
70				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_3O$	400,91	58	137-139 (toluene/ hexano)	-40, (c=0,0)
71				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_3O$	445,37	20	119-122 (toluene/ hexano)	-41, (c=0,0)
72				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_3O$	380,49	59	165-166 (iPrOH)	-26,
73				(S)	$C_{25}H_{22}N_3O$	366,46	77	140-141 (iPrOH)	-26,

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. rectific.)	[α] _D (c=1, M)
74				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,46	51	151-152 (iPrOH)	+26
75				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414,44	44	174-176 (tolueno/ EtOAc)	
76				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402,50	53	151-153 (EtOAc)	
77				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	68	161-163 (tolueno/ hexano)	
78				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	43	175-178 (tolueno/ hexano)	

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F. (°C) (solv. recríst.)	[α] _D ²⁰ (c=1, Me)
79				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	47	168-169 (tolueno)	
80				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454,49	16	193-194 (tolueno)	
81				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,40	32	178-180 (tolueno)	
82				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465,34	61	142-143 (i-PrOH)	

Ej.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P.M.	Rendi- miento (%)	P.F.(°C) (sol.v. reocrist.)	$[\alpha]_D^{25}$ (c=1, MeOH)
83				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$ ·HCl	448,88	50	140 (dec.) (Me ₂ CO)	-7
84				--	$C_{29}H_{22}N_2O$	414,51	42	182-184 (EtOAc)	
85				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	66	122-125 (IPr ₂ O)	-28,4 (c=0,5)
86				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	66	122-125 (hexano/ EtOAc)	+27,7 (c=0,5)

Et.	(II)	(III)	(I)	Estereo- química	Fórmula molecular	P. M.	Rendi- miento (%)	P. F. (°C) (solv. reocris.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
87				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,45	70	125-127 (iPr ₂ O)	- 50 (c=0,5)
88				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395,51	26	133-135 (iPr ₂ O/ iPrOH)	- 11,2 (c=0,5)

(1) (es decir, compuestos de fórmula 1c) y siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 10 (para compuestos de los Ejemplos 89, 90 y 91) y en el Ejemplo 9 (para el compuesto del Ejemplo 92). Los rendimientos de la reacción se calcularon respecto al material purificado, pero sin recrystalizar. Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos de los Ejemplos 89-92 se agrupan en la Tabla 5.

TABLA 5

Datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos de los Ejemplos 16-92

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
16		3240; 1750; 1640; 1595; 1545	398 (M+); 232; 204	9,40 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,18 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); (s, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,63-7,51 (m, 3H); 5,87 (s br, 1H); 5,70 (m, 2H); 5,12 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,92-2,60 (m, 4H).
17	Calc. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,32 Enc. C, 78,27; H, 5,83; N, 7,24	3400; 3200; 1640; 1595; 1532	337 (M-C ₂ H ₄ OH)+; 232; 204	9,20 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,37 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,10 (dd, 1H); 4,81 (d, 1H); 4,13 (dq, 1H); 1,18 (d, 3H).
18	Calc. C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07 Enc. C, 78,60; H, 6,08; N, 7,00	3260; 3220; 1632; 1550 *	396 (M+); 367; 262; 219	9,24 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,76-7,70 (m, 1H); 7,62-7,51 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 3,52 (s, 3H); 1,82 (dq, 2H); 1,00 (t, 3H).
19	Calc. C, 82,43; H, 7,16; N, 6,63 Enc. C, 82,31; H, 7,20; N, 6,58	3240; 1630; 1540	423 (MH+) [*]	(353 K); 8,89 (d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,42 (m, 9H); 7,36 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,13 (dt, 1H); 2,66 (m, 2H); 1,90 (ddq, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,00 (t, 3H); 0,95 (m, 2H); 0,57 (t br, 3H).
20	Calc. C, 77,04; H, 5,54; N, 6,42 Enc. C, 76,81; H, 5,54; N, 6,35	3290; 1760; 1645; 1590; 1532	436 (M+); 377; 272; 271	(353 K); 9,50 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,8 7,72 (m, 2H); 7,60 (dd, 1H); 7,52 (dd, 2H); 7,47-7,3 (m, 6H); 5,90 (d, 1H); 2,60 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 2,26 (m, 2H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EJ;fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
21	Calc. C,82,63; H,7,61; N,6,22 Enc. C,82,84; H,7,64; N,6,16	3270; 1635; 1550 *	450 (M+); 421; 316	(373 K): 8,71 (d br,1H); 7,99 (d,1H); 7,70 (m,2H); 7,42 (m,8H); 7,37 (dd,2H); 7,27 (dd,1H); 5,12 (d,2H); 2,67 (dd,2H); 1,91 (ddq,2H); 1,36-1,26 (m,2H); 1,10 (t,3H); 1,02 (m,2H); 1,00 (t,3H); 1,00-0,90 (m,4H); 0,76 (t,3H).
22	Calc. C,82,07; H,6,36; N,7,36 Enc. C,81,95; H,6,33; N,7,30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8,90 (d br,1H); 8,01 (d,1H); 7,72 (dd,1H); 7,60-7,49 (m,6H); 7,46 (d,2H); 7,38 (d,2H); 5,12 (dt,1H); 2,30 (s,3H); 1,98-1,71 (m,2H); 0,99 (t,3H).
23	Calc. C,82,07; H,6,36; N,7,36 Enc. C,81,80; H,6,37; N,7,30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8,90 (d br,1H); 8,01 (d,1H); 7,72 (dd,1H); 7,60-7,49 (m,6H); 7,46 (d,2H); 7,38 (d,2H); 5,12 (dt,1H); 2,30 (s,3H); 1,98-1,71 (m,2H); 0,99 (t,3H).
24	Calc. C,73,22; H,5,20; N,6,57 Enc. C,72,88; H,5,25; N,6,44	3282; 1750; 1640; 1530	426 (M+); 367; 277	9,65 (d,1H); 8,18 (d,1H); 8,11 (d,1H); 7,96 (s,1H); 7,81 (dd,1H); 7,66 (dd,1H); 7,54-7,46 (r,2H); 7,44-7,33 (m,3H); 7,22 (d,1H); 7,13 (dd,1H); 5,8 (d,1H); 3,87 (s,1H); 3,71 (s,3H).
25	Calc. C,84,13; H,5,92; N,6,33 Enc. C,82,28; H,5,86; N,6,19	3250; 1630; 1545	442 (M+); 413; 308; 280	8,86 (d,1H); 8,13 (d,1H); 7,83 (dd,1H); 7,71-7,55 (m,2H); 7,31-7,14 (m,12H); 7,04 (d br,2H); 4,75 (s,1H); 1,58-1,42 (m,2H); 0,63 (t br,3H).
26	Calc. C,72,45; H,4,62; N,6,76 Enc. C,72,19; H,4,66; N,6,69	3320; 1745; 1650; 1595	414 (M+); 355; 250; 222	9,70 (d,1H); 8,21 (d,1H); 8,16 (d,1H); 8,07 (dd,1H); 7,86 (dd,1H); 7,72 (dd,1H); 7,64-7,55 (m,2H); 7,51 (dd,1H); 7,45-7,34 (m,4H); 5,80 (d,1H); 3,7 (s,3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (El: fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
27	Calc. C, 69,03; H, 4,62; N, 6,44 Enc. C, 68,97; H, 4,63; N, 6,43	3250; 1650; 1585; 1550	434 (M+); 405; 232; 204	9,50 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7, 7,52 (m, 4H); 7,46 (dd, 1H); 4,11 (dt, 1H); 1,83 (dq 0,98 (t, 3H).
28	Calc. C, 78,24; H, 5,47; N, 7,60 Enc. C, 78,49; H, 5,58; N, 7,41	3260; 1645; 1590; 1550	368 (M+); 337; 232; 204	9,22 (d, 1H); 8,33 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,13 (d, 2H); (dd, 1H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,37 (dd, 7,28 (dd, 1H); 5,21 (dt, 1H); 5,05 (t, 1H); 3,71 (dd,
29	Calc. C, 81,93; H, 6,05; N, 7,64 Enc. C, 81,79; H, 6,06; N, 7,62	3260; 1650; 1595; 1550	366 (M+); 337; 232; 204	9,24 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,63-7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2, 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,95-1,7, (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
30	Calc. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,83 Enc. C, 75,88; H, 5,37; N, 7,08	3260; 1755; 1735; 1640; 1580; 1530	410 (M+); 351; 261; 246; 217	9,70 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,70-7,47; (m, 9H); 7,47-7,34 (m, 3H); 6,82 (d, 1H); 3,75 (s, 3) (s br, 3H).
31	Calc. C, 82,08; H, 6,36; N, 7,36 Enc. C, 81,82; H, 6,34; N, 7,33	3220; 1630; 1550	380 (M+); 351; 246; 217	(353 K); 9,00 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,48 (m, 7H); 7,45 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 5,10 (dt, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,00,
32	Calc. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50 Enc. C, 69,58; H, 4,49; N, 6,49	3270; 1750; 1670; 1595; 1520	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9,78 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,24 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,47-7,36; (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,79 (s, 3H).
33	Calc. C, 76,49; H, 5,40; N, 6,82 Enc. C, 76,74; H, 5,40; N, 6,88	3240; 1750; 1665; 1590; 1510; 1500	410 (M+); 351; 246; 218	9,70 (d, 1H); 8,26 (d, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); (s, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,48-7,38; (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
34	Calc. C, 78,51; H, 5,79; N, 7,32; Enc. C, 78,78; H, 5,78; N, 7,23	3220; 1740; 1695; 1535	382 (M+); 337; 232; 204	9,35 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); (s, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,61-7,54 (dd, 7,50 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 3,73-3,60 (m, 2H); 3,36 (s, 3H).
35	Calc. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50; Enc. C, 70,27; H, 4,46; N, 6,45	3240; 1750; 1670; 1590; 1550; 1500	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9,80 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,61-7,51 (m, 5H); 7,48-7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).
36	Calc. C, 76,40; H, 5,70; N, 6,60; Enc. C, 76,44; H, 5,72; N, 6,62	3240; 1760; 1640; 1540	425 (MH+) [•]	(353 K); 9,52 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,89 (s br, 1H); (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,54-7,48 (m, 7H); 7,44-7,3 (m, 3H); 4,88 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,91-2,68 (m, 2H) (t, 3H).
37	Calc. C, 82,08; H, 6,36; N, 7,36; Enc. C, 82,21; H, 6,39; N, 7,34	3300; 1635; 1590; 1545	380 (M+); 337; 232; 204	9,28 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); (dd, 1H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 7,28 (dd, 1H); 5,15 (dt, 1H); 1,94-1,69 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).
38	Calc. C, 82,20; H, 6,64; N, 7,10; Enc. C, 82,34; H, 6,64; N, 7,07	3240; 1640; 1550	395 (MH+); Cl; gas reactivo metano P 5000 mTorr; fuente 150 °C	(353 K); 8,91 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,48 (m, 7H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 5,11 (dt, 1H); 2,78-2,62 (m, 2H); 2,00-1,80 (m, 2H) (t, 3H); 0,90 (t br, 3H).
39	Calc. C, 77,48; H, 4,93; N, 8,21; Enc. C, 77,25; H, 4,99; N, 8,07	3330; 1790; 1720; 1665; 1530	511 (M+); 482; 377; 349; 321	(353 K); 8,90 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,94 (dd, 1H); 6,90 (m, 5H); 7,74 (d, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,48-7,42 (m, 2H); 7,36-7,31 (m, 3H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,18 (m, 2H); 4,85 (dt, 1H); 1,73 (ddq, 1H); 0,82 (t, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
40	Calc. C,82,32; H,6,91; N,6,86 Enc. C,82,02; H,6,95; N,6,90	3250; 1635; 1550	408 (M+); 379, 289, 274; 246	(373 K): 8,72 (d,1H); 8,00 (d,1H); 7,70 (dd,1H); 7,42 (m,9H); 7,38 (dd,2H); 7,28 (dd,1H); 5,15 (dt, 2,66 (dd,2H); 1,94 (ddq,2H); 1,33 (m,2H); 1,01 (t, 0,56 (t,3H).
41	Calc. C,58,02; H,4,12; N,5,20; Br,29,69 Enc. C,58,14; H,4,18; N,5,22; Br,29,44	3250; 1650; 1540	537/539/541 (MH+) [•]	(353 K): 8,95 (d,1H); 7,96 (d,1H); 7,83 (dd,1H); 7,71 (d,1H); 7,55 (d,2H); 7,45 (dd,2H); 7,32 (dd,2H); 7,30 (dd,1H); 5,10 (dt,1H); 2,92 (s,3H); 2 (s,3H); 1,88 (ddq,2H); 1,01 (t,3H).
42	Calc. C,67,98; H,5,04; N,6,10; Br,17,39 Enc. C,68,04; H,5,02; N,6,05; Br,17,26	3260; 1640; 1540	459/461 (MH+) [•]	(353 K): 8,94 (d br,1H); 7,96 (d,1H); 7,81 (dd,1H); (d,1H); 7,60-7,49 (m,4H); 7,45 (d,2H); 7,40 (dd,2H); 7,30 (dd,1H); 5,10 (dt,1H); 2,30 (s,3H); 1,89 (ddq, 1,01 (t,3H).
43	Calc. C,73,22; H,5,20; N,6,57 Enc. C,73,41; H,5,39; N,6,61	3200; 1750; 1665; 1620; 1520	426 (M+); 367; 262; 234	(d,1H); 8,24 (d,2H); 8,08 (s,1H); 8,05 (d,1H) (s,1H); 7,58-7,35 (m,9H); 5,80 (d,1H); 3,89 (s,3H) (s,3H).
44	Calc. C,74,30; H,4,62; N,6,42 Enc. C,74,28; H,4,61; N,6,41	3200; 1750; 1660; 1590; 1550; 1525; 1500	436 (M+); 337; 272; 244	9,80 (d,1H); 8,18 (d,1H); 8,11 (d,1H); 8,09 (s,1H) (s,1H); 7,87 (dd,1H); 7,80 (d,1H); 7,77 (d,1H); 7,71 (dd,1H); 7,54 (d,2H); 7,47-7,31 (m,5H); 5,80 (d,1 3,78 (s,3H).
45	Calc. C,84,08; H,5,65; N,6,54 Enc. C,84,13; H,5,65; N,6,51	3320; 1635; 1590; 1550	337 (M-C ₇ H ₇) ⁺ ; 232; 204; 91	9,32 (ABXX,1H); 8,22 (d,2H); 8,09 (d,1H); 7,78 (dd,1H); 7,77 (s,1H); 7,64-7,52 (m,6H); 7,50-7,28 (m,9H); 5,53 (ABXY,1H); 3,20 (ABXY,1H); 3,16 (ABXY,1H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EJ:fuernte 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
46	Calc. C,70,91; H,4,22; N,6,89; F,14,02 Enc. C,70,86; H,4,17; N,6,92; F,13,88	3300; 1655; 1590; 1540; 1500	406 (M+); 386; 232; 204	10,15 (d,1H); 8,30 (dd,2H); 8,18 (d,1H); 8,10 (s, 7,98 (d,1H); 7,86 (dd,1H); 7,75-7,42 (m,9H); 6,2 (m,1H).
47	Calc. C,78,74; H,6,10; N,7,06 Enc. C,78,72; H,6,10; N,7,01	3250; 1635; 1550; 1500	396 (M+); 367; 262; 219	9,24 (d,1H); 8,07 (d,1H); 7,97 (dd,2H); 7,76-7,70 (m,1H); 7,62-7,51 (m,5H); 7,46 (d,2H); 7,39 (dd, 7,29 (dd,1H); 5,10 (dt,1H); 3,52 (s,3H); 1,82 (dq 1,00 (t,3H).
48	Calc. C,82,18; H,6,64; N,7,10 Enc. C,81,93; H,6,64; N,7,05	3250; 1630; 1540; 1500	394 (M+); 365; 275; 260	(353 K); 8,90 (d br,1H); 8,00 (d,1H); 7,70 (dd,1H; 7,42 (m,9H); 7,38 (dd,2H); 7,29 (dd,1H); 5,13 (d 2,72 (m,2H); 1,90 (ddq,2H); 1,00 (t,3H); 0,90 (t
49	Calc. C,74,90; H,5,28; N,6,99; Enc. C,74,67; H,5,33; N,7,03;	3270; 1645; 1590; 1550; 1495; 770	400 (M+); 371; 232; 204	9,20 (d,1H); 8,32 (d,2H); 8,08 (dd,2H); 8,06 (s,1 (t,1H); 7,65-7,40 (m,8H); 5,00 (dt,1H); 1,93-1,73 (m,2H); 0,98 (t,3H).
50	Calc. C,76,08; H,5,40; N,6,82 Enc. C,76,16; H,5,42; N,6,84	1750; 1640; 1595;1550	411 (MH+); 232; 204*	8,32 (d,2H); 8,16 (d,1H); 8,10 (s,1H); 7,88 (dd,1 (dd,1H); 7,60-7,42 (m,9H); 3,86 (s,3H); 2,56 (s,3
51	Calc. C,68,64; H,4,51; N,6,96 Enc. C,68,52; H,4,53; N,6,94	3290; 1740; 1640; 1590; 1530	402 (M+); 343; 238; 210	9,72 (d,1H); 8,47 (dd,1H); 8,15 (d,1H); 8,07 (d,1 (s,1H); 7,96 (dd,1H); 7,81 (dd,1H); 7,71 (dd,1H) (dd,1H); 7,53 (d,2H); 7,46-7,36 (m,3H); 5,78 (d, 3,78 (s,3H).
52	Calc. C,76,76; H,5,25; N,6,63 Enc. C,76,39; H,5,25; N,6,55	3250; 1750; 1660; 1590; 1520	422 (M+); 258; 230	9,70 (d,1H); 8,45 (dd,1H); 8,18 (d,1H); 7,80-7,33 (m,11H); 5,83 (d,1H); 3,79 (s,3H); 3,20-2,80 (s

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
53	Calc. C, 71,68; H, 4,97; N, 10,90	3410; 3250;	385 (M+); 221; 193	11,68 (s br, 1H); 9,71 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,58-7,35 (m, 6H); 7,00 (br, 2H); 6,22 (s br, 1H); 5,75 (d, 1H); 3,73 (s, 3H).
	Enc. C, 71,39; H, 4,99; N, 10,81	1740; 1678; 1600 *		
54	Calc. C, 65,50; H, 4,25; N, 10,42	3300; 1755;	344 (M-COOCH ₃)+;	9,82 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,14 (d, 1H);
	Enc. C, 65,48; H, 4,22; N, 10,38	1645; 1585; 1530	239; 211	(d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,47-7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,78 (s, 3H).
55	Calc. C, 82,39; H, 5,53; N, 7,69	3240; 1640;	365 (MH)+ *	9,20 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,16 (s, 1H);
	Enc. C, 82,31; H, 5,52; N, 7,65	1590; 1545		(d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,62-7,46 (m, 7,32-7,23 (m, 3H); 5,69 (dt, 1H); 3,08-2,85 (m, 2H) 2,52 (m, 1H); 2,10-1,96 (m, 1H).
56	Calc. C, 82,20; H, 6,64; N, 7,10	3270; 1640;	394 (M+); 337; 232; 204	9,12 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H);
	Enc. C, 82,29; H, 6,66; N, 7,05	1590; 1540		(d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64-7,52 (m, 4H); 7,46 (d, 2, 7,39 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,13 (dt, 1H); 1,96-1,7, (m, 2H); 1,48-1,27 (m, 4H); 0,9 (t, 3H).
57	Calc. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,82	3300; 1752;	410 (M+); 351; 246;	9,74 (d, 1H); 8,20 (d, 2H); 8,18 (d, 1H); 8,12 (d, 1H);
	Enc. C, 75,92; H, 5,44; N, 6,77	1642; 1590; 1530	218; 203	(s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,36 (m, 5H); 5,8 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,40 (s, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
58	Calc. C, 82,53; H, 7,39; N, 6,42 Enc. C, 82,59; H, 7,45; N, 6,39	3260; 1650; 1590; 1550; 1540	337 (M-C ₇ H ₁₅)+; 249; 232; 204	9,28 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H) (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64-7,52 (m, 4H); 7,46 (d, 2, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,98-1,96 (m, 2H); 1,30-1,20 (m, 10H); 0,86 (t br, 3H).
59	Calc. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,82 Enc. C, 76,21; H, 5,40; N, 6,79	3400-3100; 1742; 1665; 1590; 1530	410 (M+); 261; 218	9,70 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,84 (dd, 1, 1H) (dd, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,33 (m, 5H); 5,80 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).
60	Calc. C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57 Enc. C, 72,89; H, 5,20; N, 6,48	3300; 1750; 1645; 1590; 1520	426 (M+); 367; 262; 234; 219; 191	9,72 (d, 1H); 8,25 (d, 2H); 8,17 (d, 1H); 8,09 (d, 1H) (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,36 (m, 3H); 7,12 (d, 2H); 5,80 (d, 1H); 3,89 (s, 3H) (s, 3H).
61	Calc. C, 82,62; H, 6,16; N, 7,14 Enc. C, 82,76; H, 6,18; N, 7,19	3230; 1640; 1590; 1550 *	392 (M+); 249; 232, 204	9,00 (s, 1H); 8,32 (dd, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,05 (s, 1H) (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64-7,52 (m, 6H); 7,39 (dd, 2, 2H); 7,26 (dd, 1H); 2,61-2,50 (m, 2H); 2,10-2,00 (m, 2H) 1,75 (m, 4H).
62	Calc. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Enc. C, 72,86; H, 4,91; N, 6,75	3500-3100; 1750; 1670; 1640; 1590	412 (M+); 353; 248; 220	9,90 (s, 1H); 9,70 (d, 1H); 8,14 (d, 2H); 8,14 (d, 1H) (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); (dd, 2H); 7,46-7,35 (m, 3H); 6,94 (d, 2H); 5,80 (d, 3,75 (s, 3H).
63	Calc. C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36 Enc. C, 70,73; H, 4,59; N, 6,35	3350; 1735; 1655; 1590	440 (M+); 381; 276; 248	9,70 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,06 (s, 1H) (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); (dd, 2H); 7,46-7,36 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 6,13 (s, 5,73 (d, 1H); 3,73 (s, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
64	Calc. C, 81,94; H, 6,05; N, 7,64 Enc. C, 82,02; H, 6,07; N, 7,60	3220; 1640; 1590; 1545	366 (M+); 351; 248; 232; 204	9,01 (s br, 1H); 8,34 (dd, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,66-7,52 (m, 6H); 7,77 (dd, 2H); 7,25 (dd, 1H).
65	Calc. C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36 Enc. C, 82,15; H, 6,36; N, 7,41	3320; 1640; 1590; 1530	380 (M+); 351; 232; 204	9,20 (d, 1H); 8,29 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64-7,50 (m, 4H); 7,34 (d, 1H); 7,21 (dd, 1H); 5,00 (dt, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,93-1,77 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
66	Calc. C, 71,68; H, 4,97; N, 10,90 Enc. C, 70,42; H, 4,99; N, 10,56	3360; 3240; 1750; 1630; 1600; 1560	385 (M+); 326; 221; 193	11,20 (s br, 1H); 9,65 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,55-7,77 (m, 6H); 6,87 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,77 (d, 1H) (s, 3H).
67	Calc. C, 64,53; H, 3,90; N, 6,02; Cl, 15,24 Enc. C, 64,59; H, 3,95; N, 5,94; Cl, 15,03	3200; 1755; 1635; 1590; 1535	464 (M+); 405; 300; 272; 237	9,70 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); (dd, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,47-7,36 (m, 3H); 5,78 (s, 3H).
68		3300; 1635; 1590; 1530; 1495; 770	338; 337; 255; 233; 232; 204	9,18 (d br, 1H); 8,35 (d, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,63-7,51 (m, 4H); 7,28 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt br, 1H); 1,60 (s br, 2H).
69	Calc. C, 78,71; H, 6,08; N, 11,01 Enc. C, 78,45; H, 6,10; N, 10,96	3490; 3380; 3260; 1630; 1600	381 (M+); 352; 247; 219; 218	9,20 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,59-7,52 (m, 1H); 5,08 (dt, 1H); 4,80 (s br, 2H); 2,81 (dd, 2H); 0,95 (t, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
70	Calc. C,74,90; H,5,28; N,6,99; Cl,8,84 Enc. C,74,88; H,5,25; N,6,98; Cl,8,92	3230; 1640; 1550	400 (M+); 371; 266; 238; 203	9,37 (d,1H); 8,10 (d,1H); 7,85 (dd,1H); 7,75-7 (m,12H); 5,07 (dt,1H); 1,80 (dq,2H); 0,98 (t,3)
71	Calc. C,67,42; H,4,75; N,6,29; Br,17,94 Enc. C,67,57; H,4,80; N,6,31; Br,18,00	3240; 1640; 1545	444/446 (M+); 415/417; 310/312; 203	9,35 (d,1H); 8,10 (d,1H); 7,85 (dd br,1H); 7,75-7 (m,12H); 5,05 (dt,1H); 1,81 (dq,2H); 0,99 (t,3)
72	Calc. C,82,07; H,6,36; N,7,36 Enc. C,82,00; H,6,36; N,7,33	3240; 1630;1590; 1545	381 (MH)+; TSP, acetato de amonio(50 mM)/acetonitrilo 60:40 eluyente; fuente 250°C	9,24 (d,1H); 8,29 (d,2H); 8,14 (d,1H); 8,01 (s, (d,1H); 7,81 (dd,1H); 7,64-7,51 (m,4H); 7,47-7 (m,4H); 7,29 (dd,1H); 4,90 (dd,1H); 2,19-2,02 (m,1H); 1,08 (d,3H); 0,80 (d,3H).
73	Calc. C,81,94; H,6,05; N,7,64 Enc. C,79,33; H,5,82; N,7,34	3320; 1635; 1590; 1535	366 (M+); 337; 232; 204	9,24 (d,1H); 8,30 (d,2H); 8,14 (d,1H); 8,09 (s, (d,1H); 7,82 (dd,1H); 7,63-7,51 (m,4H); 7,46 7,38 (dd,2H); 7,24 (dd,1H); 5,14 (dt,1H); 1,95 (m,2H); 0,98 (t,3H).
74	Calc. C,81,94; H,6,05; N,7,64 Enc. C,82,08; H,6,09; N,7,59	3280; 1637; 1590; 1540	366 (M+); 337; 232; 204	9,24 (d,1H); 8,30 (d,2H); 8,14 (d,1H); 8,09 (s, (d,1H); 7,82 (dd,1H); 7,63-7,51 (m,4H); 7,46 7,38 (dd,2H); 7,24 (dd,1H); 5,14 (dt,1H); 1,95 (m,2H); 0,98 (t,3H).
75	Calc. C,72,45; H,4,62; N,6,76 Enc. C,72,28; H,4,59; N,6,79	3280; 1740; 1650; 1630; 1550	414 (M+); 355; 250; 222	9,75 (d,1H); 8,28 (dd,2H); 8,21 (dd,1H); 8,2 (dd,1H); 7,77 (ddd,1H); 7,61-7,50 (m,5H); 7,3 (m,3H); 5,80 (d,1H); 3,74 (s,3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
76	Calc. C, 74,60; H, 6,51; N, 6,96 Enc. C, 74,32; H, 6,50; N, 6,90	1740; 1665; 1595; 1535	402 (M+); 238; 210	9,61 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H) (dd, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,47-7,35 (m, 4H); 5,74 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,90 (t, 1H); 2,00-1,20 (m, 10H).
77	Calc. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50 Enc. C, 69,81; H, 4,45; N, 6,54	3290; 1745; 1660; 1640; 1585; 1530	431 (MH+) [•]	9,71 (d, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,30-8,15 (m, 3H); 7,85 (dd, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,63-7,38 (m, 8H); 5,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).
78	Calc. C, 69,69; H, 4,44; N, 6,50 Enc. C, 69,90; H, 4,42; N, 6,57	3290; 1745; 1660; 1600; 1520	431 (MH+); TSP, acetato de amonio (0,1M) acetone nitrilo 60:40 eluyente; fuente 250°C	9,70 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,58-7,48 (m, 4H); 7,34 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,72 (s, 3H).
79	Calc. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,32 Enc. C, 78,55; H, 5,82; N, 7,26	3310; 3110; 1645; 1575; 1535	382 (M+); 353; 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H); 7,61 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
80	Calc. C, 71,36; H, 4,88; N, 6,16 Enc. C, 71,39; H, 4,88; N, 6,17	3320; 1760; 1735; 1650; 1530	455 (MH+) [•]	9,74 (d, 1H); 8,24 (dd, 2H); 8,17 (s, 1H); 8,08 (dd, 1H); 7,70-7,50 (m, 7H); 7,46-7,35 (m, 3H); 5,75 (d, 1H); (s, 3H).
81	Calc. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Enc. C, 73,24; H, 5,00; N, 6,42	3360; 3300; 1745; 1650; 1600; 1560;	413 (MH+) [•]	9,69 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 8,49 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 7,35 (m, 10H); 7,18 (d, 1H); 5,79 (d, 1H); 3,77 (s, 3H).
82	Calc. C, 64,53; H, 3,90; N, 6,02 Enc. C, 64,71; H, 3,96; N, 6,00	3240; 1740; 1645; 1595; 1550	464 (M+); 405; 300; 272; 237	10,68 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); (dd, 1H); 7,51 (d, 2H); 7,44-7,33 (m, 3H); 6,78 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (Eluyente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
83	Calc. C, 66,89; H, 4,72; N, 6,24; Cl, 7,90 Enc. C, 66,53; H, 4,74; N, 6,10; Cl, 7,48	3180; 1750; 1660; 1645; 1610; 1535; 1510	412 (M+); 353; 232; 204	9,62 (d, 1H); 8,28 (d, 2H); 8,22 (d, 1H); 8,16 (d, 1H) (s, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,61-7,51 (m, 7,30 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 5,61 (d, 1H); 3,71 (s, 3H)
84	Calc. C, 84,03; H, 5,35; N, 6,76 Enc. C, 83,27; H, 5,64; N, 7,05	3210; 1640; 1590; 1525	414 (M+); 337; 232; 204	9,79 (d, 1H); 8,30 (dd, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,12 (d, 1H) (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,63-7,26 (m, 1,4H); 6,52 (d
85	Calc. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33 Enc. C, 78,49; H, 5,84; N, 7,26	3370; 1625; 1525	382 (M+); 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H); 7,61- (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H) (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
86	Calc. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33 Enc. C, 78,55; H, 5,84; N, 7,30	3270; 1650; 1630; 1570; 1535	382 (M+); 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H); 7,61- (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H) (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
87	Calc. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Enc. C, 72,12; H, 4,88; N, 6,63	3360; 1735; 1625; 1530	412 (M+); 353; 248; 219	9,85 (s, 1H); 9,63 (d br, 1H); 7,97 (m, 3H); 7,89 (d) 7,62-7,34 (m, 10H); 5,75 (d, 1H); 3,76 (s, 3H).
88	Calc. C, 78,96; H, 6,37; N, 10,62 Enc. C, 78,63; H, 6,39; N, 10,65	3320; 1640; 1590; 1525; 770	395 (M+); 232; 204	9,15 (d, 1H); 9,30 (d, 2H); 9,18 (dd, 2H); 8,06 (s, 1) 7,80 (t, 1H); 7,70-7,20 (m, 9H); 5,30 (dt, 1H); 2,7- (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H); 2,70 (s, 6H).
89	Calc. C, 76,26; H, 5,66; N, 10,26 Enc. C, 75,74; H, 5,66; N, 10,06	3280; 1660; 1635; 1590	409 (M+); 337; 232; 204	9,40 (d, 1H); 8,26 (d, 2H); 8,22 (d, 1H); 8,12 (d, 1H) (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,59-7,49 (m) 7,43-7,33 (m, 3H); 6,15 (d, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,90

Ej.	Análisis elemental	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
90	Calc. C, 75.57; H, 5.02; N, 11.02 Enc. C, 75.23; H, 5.12; N, 10.88	3360; 3270; 1680; 1650; 1600	381 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.78 (s br, 1H); 7.64-7.50 (m, 6H); 7.41-7.30 (m, 3H); 7.23 (s br, 1H); 5.71 (d, 1H).
91	Calc. C, 77.22; H, 5.79; N, 9.65 Enc. C, 76.91; H, 5.87; N, 9.56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP, acetato de amonio (0, 1M) y acetonitrilo 60:40 eluyente; fuente 250°C	9.48 (d, 1H); 8.27 (d, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); (s, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.45-7.33 (m, 3H); 5.92 (d, 1H); 3.82-3.71 (m, 1H); 3.26 (m, 2H); 3.16-3.08 (m, 1H); 1.98-1.68 (m, 4H).
92	Calc. C, 68.82; H, 4.57; N, 6.69; Cl, 8.46 Enc. C, 68.42; H, 4.60; N, 6.56; Cl, 8.22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+); 337; 204	9.64 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); (s, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.62-7.51 (m, 5H); 7.46-7.34 (m, 3H); 5.70 (d, 1H).

*suspensión en vaselina líquida, *FAB POS, matriz de triglicérol, gas Xe, 8KeV, fuente 50°C.

2 g (7,0 mmoles) de ácido 2-(p-clorofenil)quinolin-4-carboxílico y 1,7 mL (15,4 mmoles) de N-metilmorfolina se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 50 mL de THF seco.

La solución se enfrió hasta -20°C y se agregaron 0,91 mL (7,0 mmoles) de cloroformiato de isobutilo. Después de 20 minutos, se agregaron 2,12 g (10,5 mmoles) de clorhidrato de (R,S) fenilglicinato de metilo y 1,3 mL (11,9 mmoles) de N-metilmorfolina, disueltos en 30 mL de THF seco, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 5 mL de H₂O y la mezcla de reacción se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en Et₂O, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad.

El aceite residual se cromatografió por cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/éter isopropílico 7:3, para proporcionar 0,9 g de producto crudo, que se recrystalizó tres veces con iPrO₂/tolueno para proporcionar 0,5 g del compuesto del título.

C₂₅H₁₉ClN₂O₃

P.F. = 170-172°C

P.M. = 430,90

Análisis Elemental: Calculado C,69,72; H,4,45; N,6,50;

 Encontrado C,69,82; H,4,47; N,6,48.

I.R. (KBr): 3280; 1740; 1670; 1635; 1590; 1530 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,71 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,63 (d, 2H); 7,53 (dd, 2H); 7,46-7-38 (m, 3H); 5,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 430(M+.); 371; 266; 238; 203.

EJEMPLO 94

(R)-N-[α-(Metoxicarbonil)-4-metoxibencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

de acetona seca y 2 mL de DMF seca; se agregaron 0,14 g (0,75 mmoles) de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos.

Se agregaron 0,093 mL (1,5 mmoles) de yoduro de metilo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 horas. Nuevamente se agregaron 0,104 g (0,75 mmoles) de K_2CO_3 y 0,093 mL (1,5 mmoles) de yoduro de metilo, y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas más.

La mezcla se evaporó al vacío a sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se recrystalizó en Et_2O para proporcionar 0,45 g del compuesto del título.

$C_{26}H_{22}N_2O_4$

P.F. = 160-162°C

P.M. = 426,48

Análisis Elemental: Calculado C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57;

 Encontrado C, 73,01; H, 5,20; N, 6,48.

I.R. (KBr): 3210; 1750; 1635; 1625; 1590; 1530; 1515 cm^{-1} .

1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6): δ 9,65 (d, 1H); 8,28 (d, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,61-7,49 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 4,70 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 426(M $^{+}$.); 367; 232; 204.

EJEMPLO 95

Clorhidrato de (R,S)-N-[α -(Metoxicarbonil)- α -(metil)bencil]-N-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,50 g (1,3 mmoles) de (R,S)-N-[α -(metoxicarbonil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (Compuesto del Ejemplo 4) se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 10 mL de DMF seca.

temperatura ambiente y se segregaron 0,09 mL (1,4 mmoles) de MeI. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se repitió el procedimiento agregando 0,052 g (1,3 mmoles) adicionales de NaOH (60%) y 0,1 mL (1,6 mmoles) de MeI.

Después de 6 horas a temperatura ambiente, se agregaron 10 mL de una solución saturada de HN_4Cl y la mezcla de reacción se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua; la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

El aceite residual se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:2 que contenía 0,5% de NH_4OH concentrado, para proporcionar 0,18 g del producto crudo que se disolvió en Et_2O y se trató con $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ para proporcionar 0,15 g del compuesto del título.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

P.M. = 460,96

I.R. (KBr): 1745; 1640; 1610 cm^{-1} .

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 424(M+.); 365; 232; 204.

EJEMPLO 96

(R,S)-N-[α -(Metilcarbonil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,27 mL (3,1 mmoles) de cloruro de oxalilo se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 2,3 mL de CH_2Cl_2 seco.

La solución se enfrió hasta -55°C y se agregaron gota a gota 0,22 mL (3,1 mmoles) de DMSO disueltos en 0,7 mL de CH_2Cl_2 seco, manteniendo la temperatura bajo -50°C. La reacción se agitó a -55°C durante 7 minutos, luego se agregaron 0,97 g (2,5 mmoles) de (R,S)-N-[α -(1-hidroxietil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 17), disueltos en 25 mL de CH_2Cl_2 seco, manteniendo la temperatura entre -50 y -55°C.

temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más.

La reacción se apagó con 5 mL de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂; la capa orgánica se lavó con H₂O, ácido cítrico al 20%, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera; la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad.

El aceite residual se sometió a cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 70:30, que contenía 0,5% de NH₄OH para proporcionar 0,64 g de producto crudo que se trituró con i-Pr₂O/i-PrOH caliente 2:1, se filtró, se lavó y se secó para proporcionar 0,5 g del compuesto del título

C₂₅H₂₀N₂O₂

P.F. = 160-161°C

P.M. = 380,45

Análisis Elemental: Calculado C, 78,93; H, 5,30; N, 7,36;

 Encontrado C, 79,01; H, 5,31; N, 7,27.

I.R. (KBr): 3400; 3265; 1725; 1660; 1640; 1592 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 9,60 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,17 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,61-7,51 (m, 5H); 7,48-7,36 (m, 3H); 2,19 (s, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 380 (M⁺); 337; 232; 204.

EJEMPLO 97

(R,S)-N-[α-(2-Hidroxietil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,7 g (1,6 mmoles) de (R,S)-[α-(metoxicarbonilmetil)bencil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 15) se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 50 mL de t-BuOH y 2 mL de MeOH.

Se agregaron 60 mg (1,6 mmoles) de NaBH₄ en 15 minutos a la solución en ebullición. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas, se

separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

El producto crudo se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con Et_2O que contenía 0,5 % de NH_4OH concentrado y luego se cristalizó en $i\text{-PrOH}$ para proporcionar 0,19 g del compuesto del título.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. = 167-169°C

P.M. = 382,47

Análisis Elemental: Calculado C, 78,52; H, 5,80; N, 7,32;

 Encontrado C 78,48, H, 5,79; 7,29.

I.R. (KBr): 3360; 1650; 1592 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,30 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,30 (dt, 1H); 4,61 (t, 1H); 3,61-3,41 (m, 2H); 2,11-1,86 (m, 2H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 382 (M^+); 337; 232; 204.

EJEMPLO 98

Clorhidrato de (S)-N-(α -etilbencil)-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,62 g (1,6 mmoles) de (S)-(N)-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 85) se disolvieron en 30 mL de DMF seca.

Se agregaron 0,58 g (4,0 mmoles) de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo y 0,56 g (4,0 mmoles) de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas. El K_2CO_3 se separó por filtración y la mezcla se evaporó al vacío a sequedad, se disolvió en AcOEt y se lavó con H_2O y con ácido cítrico al 20%. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2N y se extrajo con EtOAc ; la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

luego con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 86:10 que contenía 0,6% de NH_4OH concentrado para proporcionar 85 mg de un producto crudo que se disolvió en EtOAc y se trató con $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ para obtener 75 mg del compuesto del título.

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

P.F. = 709°C desc.

P.M. = 490,05

I.R. (nujol): 3600; 3100; 1650; 1550 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,28 (s ancho, 1H); 9,50 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,96 (dd, 2H); 7,78 (m, 1H); 7,67-7,61 (m, 2H); 7,61-7,51 (m, 3H); 7,49-7,39 (m, 4H); 7,33 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,90 (t, 2H); 2,96 (dt, 2H); 2,49 (s, 6H); 1,85 (m, 2H); 0,97 (t, 3H).

MS (FAB POS; matriz de tioglicerol, gas de Xe, 8 KeV, fuente 509°C): 454 (MH⁺)

EJEMPLO 99

(S)-N-(α -etilbencil)-3-acetilamino-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,40 g (1,05 mmoles) de (S)-N-(α -etilbencil)-3-amino-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 69) se calentaron en 25 mL de anhídrido acético a 709°C durante 1 hora y luego a 1009°C durante 3 horas más.

La mezcla de reacción se evaporó luego al vacío a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc ; la solución se lavó con agua, solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

El producto crudo (0,39 g) se purificó por cromatografía en columna rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/ $\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado, 70:30:0,5, respectivamente, para proporcionar 0,2 g de un compuesto puro que se recrystalizó en acetona para proporcionar 0,14 g del compuesto del título.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$

Análisis Elemental: Calculado C, 76,57; H, 5,95; N, 9,92;

Encontrado C, 76,38; H, 5,98; N, 9,90.

I.R. (KBr): 3230; 1670; 1640; 1555; 1525 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6): δ 9,65 (s, 1H); 9,05 (d, 1H); 8,10 (d, 1H);
7,80 (t, 1H); 7,70-7,50 (m, 4H); 7,45-7,20 (m, 8H); 5,08 (dt, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,60 (s, 3H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 eV; 200 μA): 423(M+); 381; 334; 289; 261; 247; 218.

EJEMPLO 100

Clorhidrato de (-)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,2 g (3,1 mmoles) de (-)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 85) se disolvieron en 15 mL de THF seco. Se agregaron 1,0 g (8,2 mmoles) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, disuelto en 10 mL de Et_2O , 1,3 g (9,4 mmoles) de K_2CO_3 y 0,16 g de KI y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se sometió a reflujo durante 2 horas.

Se agregaron 0,77 g (6,3 mmoles), 1,0 g (8,2 mmoles), 0,6 g (4,9 mmoles) adicionales y 0,6 g (4,9 mmoles) más de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, disueltos cada vez en 10 mL de Et_2O , y se agregó algo de KI cada 12 horas y la reacción se sometió a reflujo.

Se eliminó el K_2CO_3 por filtración y la mezcla se evaporó al vacío a sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O y con ácido cítrico al 20%. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc ; la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

El residuo se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 que contenía 0,5 % de NH_4OH concentrado, para

C₃₀H₃₃N₃O₂.HCl

P.F. = 108°C desc.

P.M. = 504,08

$[\alpha]_D^{20} = -16,0$ (c = 0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3080; 1655; 1545 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ 10,55 (s ancho, 1H); 9,35 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,92 8dd, 2H); 7,76 (ddd, 1H); 7,65-7,51 (m, 5H); 7,48-7,40 (m, 4H); 7,31 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 3,72-3,62 (m, 2H); 2,75-2,60 (m, 2H); 2,58 (d, 3H); 2,56 (d, 3H); 1,90-1,67 (m, 4H); 1,00 (t, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 467(M+.); 466; 395; 58.

EJEMPLO 101

Clorhidrato de (-)-(S)-N-(α-etilbencil)-3-[2-(1-ftaloil)etoxi]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,9 g (5,0 mmoles) de (-)-(S)-N-(α-etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 85) se disolvieron en 20 mL de THF seco.

Se agregaron 3,8 g (14,9 mmoles) de bromuro de 2-ftalimidoetilo, disueltos en 15 mL de THF, 2,0 g (14,5 mmoles) de K₂CO₃ y 0,25 g de KI y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se sometió a reflujo durante 2 horas.

Se agregaron 1,9 g (7,4 mmoles) de bromuro de 2-ftalimidoetilo y algo de KI y la reacción se sometió a reflujo durante 3,5 horas más.

Se agregaron nuevamente 0,5 g (2,0 mmoles) de bromuro de 2-ftalimidoetilo y algo de KI y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas.

El K₂CO₃ se eliminó por filtración y la mezcla se evaporó al vacío a sequedad, se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad.

hexano/EtOAc 60:40 que contenía 0,5% de NH_4OH concentrado para proporcionar 2,6 g de un producto purificado que se trituró con iPr_2O para proporcionar 2,5 g del compuesto del título.

$\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

P.F. = 172-175°C

P.M. = 555,64

$[\alpha]_D^{20} = -16,3$ (c = 0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,92-7,84 (m, 4H);
7,78-7,69 (m, 3H); 7,60-7,53 (M, 2H); 7,46-
7,38 (m, 4H); 7,27 (dd, 1H); 7,13-7,04 (m,
3H); 4,96 (dt, 1H); 3,92-3,78 (m, 2H); 3,72-
3,55 (m, 2H); 1,78 (dq, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 555(M $^{+}$); 526, 421, 174.

EJEMPLO 102

Clorhidrato de (-)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-(2-aminoetoxi)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,2 g (3,9 mmoles) de clorhidrato de (-)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-[2-(1-ftaloil)etoxi]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 101) se disolvieron en 150 mL de EtOH del 96% y se agregaron 0,38 mL (7,8 mmoles) de hidrato de hidrazina a la solución en ebullición, que luego se sometió a reflujo durante 4 horas.

Se agregaron 0,4 mL (8,2 mmoles), 0,2 mL (4,1 mmoles), 0,2 mL (4,1 mmoles), 0,4 mL (8,2 mmoles) y 0,4 mL (8,2 mmoles) adicionales de hidrato de hidrazina cada 12 horas y la mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo.

Luego, se evaporó al vacío a sequedad la mezcla de reacción, se disolvió en 20 mL de H_2O , se enfrió y se acidificó con 10 mL de HCl concentrado.

NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc; la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad.

El residuo se sometió a cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con EtOAc/MeOH 96:4 que contenía 1,2% de NH_4OH concentrado, para proporcionar un producto purificado que se disolvió en EtOAc con HCl/Et₂O para dar 1,2 g del compuesto del título.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

P.F. = 119°C desc.

P.M. = 462,00

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19,4$ (c = 0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3080; 1640; 1545 cm^{-1} .

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ .9,45 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H);
7,94 (s ancho, 3H); 7,76 (ddd, 1H); 7,65-
7,51(m, 4H); 7,48-7,40 (m, 3H); 7,31 (dd, 1H);
5,09(dt, 1H); 3,83 (t, 2H); 2,72 (m, 2H);
1,93-1,80(m, 2H); 0,99 (t, 3H).

MS (FAB POS, matriz de tioglicerol; gas de Xe, 8 keV; fuente 509°C): 426 (MH⁺).

EJEMPLO 103

Clorhidrato de (+)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,0 g (5,2 mmoles) de (-)-(S)-N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 85) se disolvieron en 25 mL de THF seco.

Se agregaron 1,0 g (7,5 mmoles) de cloruro de 2-pirrolidinoetilo y 2,2 g (15,9 mmoles) de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se sometió a reflujo; se agregaron 1,1 g (8,2 mmoles) de cloruro de 2-pirrolidinoetilo a la solución en ebullición, que se sometió a reflujo durante la noche.

capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2N y se extrajo con EtOAc; la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad.

El residuo se sometió a cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 97:3 que contenía 0,5% de NH₄OH concentrado para proporcionar 1,8 g de un producto purificado que se disolvió en EtOAc y se trató con HCl/Et₂O para proporcionar 2,0 g del compuesto del título.

C₃₁H₃₃N₃O₂.HCl

P.F. = 110-115°C desc.

P.M. = 516,08

[α]_D²⁰ = -16,0 (c = 0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3080; 1655; 1545 cm⁻¹.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): δ .10,55 (s ancho, 1H); 9,50 (d, 1H); 8,10 (d, 1H);
7,96 (dd, 2H); 7,78 (ddd, 1H); 7,68-7,30
(m, 10H); 5,10 (dt, 1H); 3,90 (m, 2H);
3,20 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,65 (m,
2H); 1,95-1,65 (m, 6H); 1,94 (t, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 479(M+.); 478; 383; 97; 84.

EJEMPLO 104

(-)-(S)-N-(α-etilbencil)-3-(dimetilaminoacetilamino)-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,1 g (2,8 mmoles) de (-)-(S)-(α-etilbencil)-3-amino-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 69) se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 10 mL de tolueno tibio. Se agregaron en gotas 0,96 g (5,6 mmoles) de anhídrido cloroacético, disueltos en 5 mL de tolueno y la solución se sometió a reflujo durante 1 hora.

hielo.

La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregaron 15 mL de Me_2NH al 28%/EtOH y la mezcla de reacción se calentó a 60°C en una aparato parr.

La mezcla se evaporó al vacío, se disolvió en ácido cítrico al 20% y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc; la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad para proporcionar 1,4 g del producto crudo. El producto se trituró con $i\text{-Pr}_2\text{O}$ caliente para proporcionar 0,86 g del compuesto del título.

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$

P.F. = 189-191°C

P.M. = 466,59

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16,0$ ($c = 0,5$, MeOH)

I.R. (KBr): 3230; 3180; 1670; 1630; 1540 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6): δ 9,41 (s, 1H); 8,97 (d, 1H), 8,08 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,70-7,59 (m, 4H); 7,49-7,26 (m, 8H); 5,00 (dt, 1H); 2,55 (s, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,90-1,65 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 466(M $^{+}$.); 331; 58.

EJEMPLO 105

N-(α,α -dimetilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,0 g (7,5 mmoles) de ácido 3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 70 mL de THF seco y 30 mL de CH_3CN .

Se agregaron 1,02 g (7,5 mmoles) de cumilamina y 1,12 g (8,3 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a -10°C.

temperatura ambiente durante la noche. La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , solución saturada de NaHCO_3 , ácido cítrico al 5%, solución de NaHCO_3 saturada y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se dejó durante la noche. Precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 1,4 g de un producto crudo que se cromatografió por cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo inicialmente con hexano/EtOAc 9/1 y luego hexano/EtOAc 8/2 para proporcionar 0,4 g del producto purificado que se recrystalizó dos veces en i-PrOH, para proporcionar 0,15 g del compuesto del título

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. = 166-169°C desc.

P.M. = 382,47

$[\alpha]_D^{20} = -16,0$ (c = 0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3200; 1650; 1580; 1535 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,56 (s, 1H); 8,92 (s ancho, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H); 7,76 (d ancho, 1H); 7,63-7,45 (m, 7H); 7,36 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 1,72 (s, 6H).

MS (EI; fuente 200°C; 70 V; 200 mA): 382(M+); 264; 247; 219; 119.

EJEMPLO 106

N-(α,α -Dimetilbencil)-3-amino-2-fenilquinolin-4-carboxamida

2,0 g (7,6 mmoles) de ácido 3-amino-2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo nitrógeno, en 70 mL de THF seco y 30 mL de CH_3CN .

Se agregaron 1,02 g (7,6 mmoles) de cumilamina y 1,12 g (8,3 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a -10°C.

temperatura ambiente durante la noche. La diciclohexilurea que precipitó se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , solución saturada de NaHCO_3 , ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se dejó durante la noche. Precipitó un poco más de diciclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 2,0 g de un producto crudo que se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con hexano/EtOAc 6/4 que contenía 1% de NH_4OH concentrado, para proporcionar 0,9 g del producto purificado que se recrystalizó en hexano/EtOAc 1/1 y luego en i-PrOH para proporcionar 0,45 g del compuesto del título.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

P.F. = 166-168°C

P.M. = 381,48

I.R. (nujol): 3460; 3360; 3220; 1667; 1605; 1527 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,05 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,74-7,68 (m, 3H); 7,60-7,42 (m, 7H); 7,37 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 4,74 (s, 2H); 1,71 (s, 6H).

MS (EI; fuente 180°C; 70 V; 200 mA): 381(M+); 263; 218; 119.

EJEMPLO 107

(-)-(S)-(N(α -Etilbencil)-5-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,8 g (3,04 mmoles) de ácido 5-metil-2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 30 mL de THF seco y 12 mL de CH_3CN .

Se agregaron 0,43 g (3,20 mmoles) de (S)-(-)- α -etilbencilamina y 0,78 g (5,78 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y la mezcla de reacción se enfrió a -10°C.

temperatura ambiente durante la noche. La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , solución saturada de NaHCO_3 , ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se dejó durante la noche. Se precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 1,15 g de un producto crudo que se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con hexano/EtOAc 6/2 que contenía 0,5% de NH_4OH concentrado, para proporcionar 0,47 g del producto purificado que se recrystalizó en $i\text{-Pr}_2\text{O}$ que contenía algunas gotas de EtOAc, para proporcionar 0,36 g del compuesto del título como un polvo blanco.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

P.F. = 189-192°C

P.M. = 380,49

$[\alpha]_D^{20} = -3,8$ ($c = 0,5$, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3070; 3020; 1635; 1545 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,20 (d, 1H); 8,23 (d, 2H); 7,93 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,20-7,70 (m, 10H); 5,00 (dt, 1H); 2,38 (s ancho, 3H); 1,70-1,90 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).

MS (EI; fuente 180°C; 70 V; 200 mA): 380(M+.); 246; 218.

EJEMPLO 108

(R,S)-N-[α -(1-Hidroxietil)bencil]-3-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada según se describe en el Ejemplo 1, a partir de 11,08 g (39,33 μmoles) de cloruro de 3-metil-2-fenilquinolin-4-carbonilo crudo, 4,87 g (32,20

El clorhidrato de TEA precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío con solución saturada de NaHCO_3 , ácido cítrico al 20% y salmuera. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad para obtener 13,23 g de un aceite que se cristalizó en $i\text{-PrO}_2$ (100 mL) que contenía 6 mL de $i\text{-PrOH}$, para proporcionar 9,14 g del compuesto del título como un sólido blancuzco.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. = 163-165°C

P.M. = 396,49

I.R. (nujol): 3400; 3260; 1635; 1580 cm^{-1} .

EJEMPLO 109

(RS)-N-[α -(Metilcarbonil)bencil]-3-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada como se describió en el Ejemplo 96, a partir de 3,25 g (25,60 mmoles) de cloruro de oxalilo, 3,88 g (49,66 mmoles) de DMFO, 8,3 g (20,68 mmoles) de (R,S)-N-[α -(1-hidroxietil)bencil]-3-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida (compuesto del Ejemplo 108) y 15,72 mL (112,76 mmoles) de TEA en 230 mL de CH_2Cl_2 seco.

La reacción se apagó con 40 mL de H_2O y la capa orgánica se separó y se lavó con ácido cítrico al 20%, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad para dar 9,4 g del compuesto del título crudo como un aceite. Este aceite residual se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 70:30 que contenía 1% de NH_4OH concentrado, para proporcionar 7.7 g del producto purificado que se cristalizó en una mezcla de EtOAc/hexano 1:3 respectivamente, para proporcionar 6,0 g del compuesto de título crudo.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. = 156-158°C

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆): 8,9,53 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,62-7,35 (m, 12H); 5,97 (d, 1H); 2,30 (s ancho, 3H); 2,18 (s, 3H).

MS (EI; fuente 1809C; 70 V; 200 mA): 394(M+); 352; 351; 246; 218; 217.

EJEMPLO 110

(R,S)-N-[α-(Etil)-4-piridilmetil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

4,12 g (16,52 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 40 mL de CH₂Cl₂ seco y 30 mL de THF. Se agregaron 1,50 g (11,01 mmoles) de 1-(4-piridil)-n-propil amina y 2,23 g (16,52 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a 09C.

Se agregaron gota a gota 3,41 g (16,52 mmoles) de DCC, disueltos en 26 mL de CH₂Cl₂ seco, y la solución se mantuvo a 09C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La diciclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, K₂CO₃ al 10%, ácido cítrico al 5%, y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 30 mL de CH₂Cl₂ y se dejó durante la noche. Precipitó un poco más de diciclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 3,5 g de un producto crudo que se recrystalizó tres veces en i-PrOH para proporcionar 0,91 g del compuesto del título.

C₂₄H₂₁N₃O

P.F. = 218-2199C

P.M. = 367,45

I.R. (KBr):3260; 3060; 1648; 1595; 1545; 1350 cm⁻¹.

1H); 7,66-7,52 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 5,05

(dt, 1H); 1,85 (dq, 2H); 1,00 (t, 3H).

MS (EI; fuente 180°C; 70 V; 200 mA): 367(M+.); 338; 232; 204.

EJEMPLO 111

(R,S)-N-[α -(Etil)-2-tienilmetil]-2-fenilquinolin-4-carboxamida

1,40 g (8,00 mmoles) de clorhidrato de 1(2-tienil)-n-propil amina y 2,45 mL (17,60 mmoles) de TEA se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 50 mL de CH_2Cl_2 seco y 30 mL de CH_3CN .

Se agregaron 2,0 g (8,00 mmoles) de ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico y 1,30 g (9,60 mmoles de N-hidroxibenzotriazol (HOBT).

Se agregaron gota a gota 2,48 g (12,00 mmoles) de DCC, disueltos en 30 mL de CH_2Cl_2 seco, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se agregaron 50 mL de HCl al 10% y la solución se agitó durante 2 horas más. La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y K_2CO_3 al 10%.

La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad. El producto crudo se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/EtOAc/ CH_2Cl_2 80:15:0,5 para proporcionar 2,0 g de un aceite amarillo que se recristalizó en una mezcla de tolueno/hexano, para proporcionar 0,9 g del compuesto del título puro como cristales blancos.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. = 134-137°C

P.M. = 372,49

I.R. (KBr): 3230; 3060; 1630; 1590; 1545 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,33 (d, 1H); 8,30 (dd, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,84 (ddd, 1H); 7,68-7,51 (m, 4H); 7,44 (dd, 1H); 7,11 (d, 1H);

EJEMPLO 112

Clorhidrato de (+)-(S)-N-(α -Etilbencil)-3-dimetilaminometil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

5,60 g (21,27 mmoles) de ácido 3-metil-2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron en 100 mL de dicloroetano.

Se agregaron 7,60 g (42,50 mmoles) de N-bromosuccinimida y 0,52 g (2,00 mmoles) de peróxido de dibenzoilo y la solución se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío a sequedad, se suspendió en 100 mL de Me₂NH al 33%/EtOH y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se evaporó al vacío a sequedad, se disolvió en 50 mL de K₂CO₃ al 20% y se evaporó nuevamente al vacío a sequedad. Se agregaron 50 mL de agua al residuo y la solución, acidificada con HCl del 37%, se evaporó al vacío a sequedad.

El residuo crudo y 10,8 mL (77,20 mmoles) de TEA se disolvieron en 50 mL de CH₂Cl₂, 50 mL de THF y 100 mL de CH₃CN.

Se agregaron 3,00 g (22,20 mmoles) de (S)-(-)- α -etilbencilamina, 0,78 g (5,78 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 11,9 g (57,90 mmoles) de DCC y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La diciclohexilurea precipitada se separó por filtración y la capa orgánica se evaporó al vacío a sequedad.

El residuo aceitoso café se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂ y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con ácido cítrico al 40%. La capa acuosa, alcalinizada con K₂CO₃ sólido, se extrajo con CH₂Cl₂; la solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad para proporcionar 10 g de un aceite café.

El producto crudo se sometió a cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de i-Pr₂O/CH₂Cl₂ 9:1, para proporcionar 2,5

etanólico, se evaporó al vacío a sequedad. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de tolueno/EtOH para proporcionar 0,7 g del compuesto del título puro como cristales incoloros.

$C_{28}H_{29}N_3O \text{ HCl}$

P.F. = 164-167°C

P.M. = 460,02

$[\alpha]_D^{20} = + 25,3 (c = 1, \text{ MeOH})$

I.R. (KBr): 3440; 3150; 3020; 2560; 2460; 1650; 1540 cm^{-1} .

^1H -RMN 300 MHz (DMSO- d_6 353 K): δ 9,70 (s ancho, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,80 (s, ancho, 1H); 7,70-7,10 (m, 12H); 5,15 (dt, 1H); 4,38-4,20 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,22 (s, 6H); 2,10-1,82 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).

MS (EI; fuente 180°C; 70 V; 200 mA): 423(M+); 380; 288.

EJEMPLO 113

(S)-N-(α -(1-Etilbencil]-3-metil-7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida

Preparada según se describe en el Ejemplo 1, a partir de 1,27 g (4,09 mmoles) de cloruro de 3-metil-7-metoxi-2-fenilquinolin-4-carbonilo crudo, 0,55 g (4,09 mmoles) de (S)-(-)- α -etilbencilamina y 1,71 mL (12,27 mmoles) de TEA en 24 mL de CH_2Cl_2 seco y 1 mL de DMF para ayudar a la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente.

Después de concentrar al vacío a sequedad, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL) y se lavó con NaHCO_3 al 10%, ácido cítrico al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad para obtener 1,87 g de un producto crudo que se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con una mezcla de hexano/EtOAc 70:30 para proporcionar 0,350 g de un aceite amarillo.

$C_{27}H_{26}N_2O_2$

EJEMPLO 114

(S)-N-(α -(1-Etilbencil)-3-amino-5-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

0,75 g (2,64 mmoles) de ácido 3-amino-5-metil-2-fenilquinolin-4-carboxílico se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, en 30 mL de THF seco y 10 mL de CH₃CN.

Se agregaron 0,38 g (2,83 mmoles) de (S)-(-)- α -etilbencilamina y 0,69 g (5,18 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a -10°C.

Se agregaron gota a gota 0,61 g (2,97 mmoles) de DCC, disuelta en 5 mL de CH₂Cl₂, y la solución se mantuvo entre -5°C y 0°C durante 2 horas, se calentó a 50°C durante 4 horas y luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche.

La diciclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, solución saturada de NaHCO₃, ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y se dejó durante la noche. Precipitó un poco más de diciclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 0,86 g de un producto crudo que se sometió a cromatografía rápida en silica gel de 230-400 mesh, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH concentrado, 90:10:0,5 respectivamente, para proporcionar 0,41 g del compuesto del título como un aceite

C₂₆H₂₅N₃O

P.M. = 395,50

I.R. (KBr): 3480; 3390; 3230; 3020; 1635; 1615; 1545 cm⁻¹.

EJEMPLO 115

(S)-N-(α -Etilbencil)-3-metoxi-5-metil-2-fenilquinolin-4-carboxamida

y 20 mL de CH_3CN .

Se agregaron 0,63 g (4,62 mmoles) de (S)-(-)- α -etilbencilamina y 1,13 g (8,36 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la mezcla de reacción se enfrió a $-10\pm 0^\circ\text{C}$.

Se agregó 1,00 g (4,84 mmoles) de DCC, disuelto en 5 mL de CH_2Cl_2 , gota a gota, y la solución se mantuvo a $-5\pm 0\pm 0^\circ\text{C}$ durante dos horas, se calentó a $50\pm 0^\circ\text{C}$ durante 4 horas y luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche.

La dicitclohexilurea precipitada se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , solución saturada de NaHCO_3 , ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera.

La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad; el residuo se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se dejó durante la noche. Precipitó un poco más de dicitclohexilurea y se separó por filtración. La solución se evaporó al vacío a sequedad para obtener 2,45 g de un producto crudo que se sometió a cromatografía rápida en sílica gel de 230-400 mesh, eluyendo con hexano/ EtOAc 7:2 que contenía 0,5% de NH_4OH concentrado, para proporcionar 0,28 g del compuesto del título como un aceite.

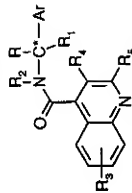
$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

P.M. = 410,52

I.R. (KBr); 3270; 3020; 1635; 1535 cm^{-1} .

TABLA 6

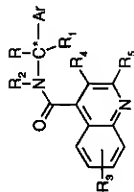
Datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos de los Ejemplos 93-116



Ej.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Fórmula molecular	Punto Fusión °C
93	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph(4-Cl)	(R,S)	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	170-1
94	Ph(4-OMe)	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	160-1
95	Ph	COOMe	Me	Me	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ · HCl	160-1
96	Ph	COMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	160-1
97	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	167-1
98	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl	70 de
99	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	268-2
100	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	108 de
101	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₃₅ H ₂₉ N ₃ O ₄	172-1
102	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ · HCl	119 de
103	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	110-1
104	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₂	189-1
105	Ph	Me	Me	H	H	H	Ph	--	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	166-1
106	Ph	Me	Me	H	H	H	Ph	--	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O	166-1
107	Ph	Et	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O	189-1

base libre: P.F.=141-143; base libre: [α]_D²⁰=+48,6 (c=0,5, MeOH)

TABLA 6
(Continuación)



Ej.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Fórmula molecular	Punto de Fusión °C
108	Ph	CH(OH)Me	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	163-165
109	Ph	COMe	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	156-158
110	4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	218-219
111	2-tienilo	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ OS	134-137
112	Ph	Et	H	H	H	CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O·HCl	164-167
113	Ph	Et	H	H	7-MeO	Me	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	aceite
114	Ph	Et	H	H	5-Me	NH ₂	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O	aceite
115	Ph	Et	H	H	5-Me	OMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	aceite

- 1.- Un compuesto CARACTERIZADO porque es N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolina-4-carboxamida o una sal o solvato del mismo.
- 2.- Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es (S)-N-(α -etilbencil)-3-hidroxi-2-fenilquinolin-4-carboxamida, o una sal o solvato del mismo.
- 3.- Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, o una sal o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 4.- Uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 ó en la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento.
- 5.- Uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 ó en la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento destinado al tratamiento de trastornos pulmonares, trastornos de la piel y sarpullido, inflamación neurogénica y trastornos de SNC, trastornos convulsivos, epilepsia, trastornos renales, incontinencia urinaria, inflamación ocular, dolor inflamatorio, trastornos de la alimentación, rinitis alérgica, trastornos neurodegenerativos, psoriasis, enfermedad de Huntington o depresión.

